

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 621

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA DERMATOSE BULLEUSE CHRONIQUE
BENIGNE DE L'ENFANT.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Louis JACQUELIN

né le 20 Mai 1946

à BUENOS-AIRES (Argentine)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545306_0019

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 621

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA DERMATOSE BULLEUSE CHRONIQUE
BENIGNE DE L'ENFANT.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Louis JACQUELIN

né le 20 Mai 1946

à BUENOS-AIRES (Argentine)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - 1978

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA DERMATOSE BULLEUSE CHRONIQUE
BENIGNE DE L'ENFANT.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LEON JACQUELIN

né le 20 Juin 1954

A SUIVRE AVEC L'ACCOMPAGNEMENT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur
Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur:: Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUVET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs :

Président : Professeur G. MOULIN

Assesseurs : Professeur J. THIVOLET
Professeur D. COLOMB
Professeur Agrégé H. PERROT

Je dédie ce travail :

A MON PERE, in Memoriam

A MA MERE

A SYLVIE

A MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur G. MOULIN.

Il nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous avons passé un semestre d'internat dans son service, où nous avons pu apprécier la chaleur de son accueil et la clarté de son enseignement.

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail et de nous avoir aidés.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde estime.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. THIVOLET,

Au cours de deux semestres d'internat que nous avons passés dans son service, nous avons été sensibles à la précision de son enseignement et à ses qualités humaines de dévouement et d'enthousiasme.

Il nous a toujours conseillés amicalement au cours de notre travail. Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge et nous lui exprimons notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur D. COLOMB,

Nous avons eu l'honneur d'être de ses élèves. Durant le semestre passé dans son service, nous avons été conquis par sa grande culture médicale, enseignée avec infiniment de gentillesse et de compétence.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT,

Durant deux semestres, nous avons pu bénéficier de sa grande connaissance de la dermatologie.

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge et nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

PLAN

- INTRODUCTION
- Chapitre I : HISTORIQUE
- Chapitre II : LES MALADIES BULLEUSES CHRONIQUES NON HEREDITAIRES DE L'ENFANT
d'après la classification de BEAN (1971)
- Chapitre III : OBSERVATIONS DE DERMATOSES BULLEUSES CHRONIQUES BENIGNES DE L'ENFANT
 - . observations de la littérature
 - . observations personnelles
- Chapitre IV : SYNTHESE DES CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE ET DES OBSERVATIONS PERSONNELLES
 - 1) Etiologie
 - 2) Signes cliniques
 - 3) Signes biologiques
 - 4) Etude anatomo-pathologique
 - . microscopie optique
 - . microscopie électronique
 - 5) Etude immunohistologique et immunosérologique
 - 6) Traitement
 - 7) Evolution
- Chapitre V : DISCUSSION NOSOLOGIQUE ET DIAGNOSTIQUE
 - . par rapport à la dermatite herpétiforme
 - . par rapport à la pemphigoïde bulleuse
- CONCLUSIONS

INTRODUCTION

L'utilisation des techniques d'immunofluorescence pour le diagnostic des maladies cutanées offre depuis une dizaine d'années un complément de valeur à l'examen classique clinique et histopathologique. Elle a en particulier apporté une dimension nouvelle dans la connaissance des dermatoses bulleuses chroniques chez l'enfant et a permis à JORDON, BEAN, TRIFTSHAUSER et WINKELMANN (43) d'individualiser la dermatose bulleuse chronique bénigne de l'enfant (D.B.C.B.E.).

Cette affection paraît être une entité distincte dans le cadre des MALADIES BULLEUSES CHRONIQUES NON HEREDITAIRES de l'enfant, qui, suivant la classification de BEAN et JORDON (4, 5), regroupent le pemphigus vulgaire et le pemphigus foliacé, la dermatite herpétiforme de DUHRING-BROCQ, la pemphigoïde bulleuse, et la D.B.C.B.E. Ces maladies, très rares chez l'enfant, se distinguent les unes des autres par des critères cliniques et histologiques, mais surtout actuellement immunologiques.

Notre travail se propose, après une brève étude historique, d'étudier la classification de BEAN et JORDON, afin de situer la D.B.C.B.E. par rapport aux autres maladies bulleuses chroniques de l'enfant.

Nous décrirons ensuite les observations de la littérature (14 observations dont une française), et deux observations personnelles.

A partir des cas publiés et des cas personnels, nous ferons une synthèse des données étiologiques, cliniques, biologiques, histologiques, et surtout immunologiques de la D.B.C.B.E. En effet, la discussion est actuellement centrée sur son aspect immunopathologique, puisque si les premières observations présentaient une I.F directe négative, d'autres cas furent rapportés par plusieurs auteurs, avec présence en I.F in vivo d'un dépôt d'immunoglobuline de type IgA à la jonction dermo-épidermique. Nos deux observations personnelles rentrent dans ces derniers cas.

Une étude ultrastructurale détaillée, en M.E. standard, est rapportée dans une observation personnelle.

Enfin, la dernière partie de notre travail nous permettra de discuter la place nosologique de la D.B.C.B.E., en particulier par rapport à la dermatite herpétiforme et à la pemphigoïde bulleuse chez l'enfant.

CHAPITRE 1

HISTORIQUE

- BOWEN en 1901 (7) : rapporte 6 cas de dermatose bulleuse récidivante apparaissant chez des enfants de 4 à 10 ans. Il en précise les caractères cliniques et note que l'éruption avait un aspect purement bulleux et vésiculeux, et une prédilection constante au niveau des zones péri-buccales, les oreilles, le nez et les yeux, les chevilles et les poignets, les régions génitales. Il hésita à les classer comme dermatite herpétiforme du fait du siège inhabituel des lésions, de l'absence de signes fonctionnels dans la plupart des cas, et de l'aspect relativement monomorphe des lésions. Il nota que le début suivait une vaccination.

- BOWEN en 1905 (8) : rapporte 9 autres cas. Tous concernaient des enfants, mais une seule fois dans les suites d'une vaccination. Cette fois, il pensait que malgré certains caractères différents, il pouvait classer ces quinze cas dans la dermatite herpétiforme. Il concluait que dans certains cas, une vaccination pouvait être une cause déclenchante.

- KNOWLES en 1907 (51) : décrit un cas de D.H. chez l'enfant et rapportait 56 cas décrits dans la littérature. Il trouvait 3 caractères principaux différenciant cette dermatose bulleuse de l'enfant de la D.H. de l'adulte.
 - 1) Le prurit est habituellement absent.
 - 2) Absence du caractère polymorphe et aspect le plus souvent vésiculo-bulleux de l'éruption.
 - 3) Aspect groupé des lésions.

- GARDINER en 1909 (28) : notait les mêmes différences dans 4 cas personnels et dans une revue de la littérature.

- BERLIN en 1952 (6) : décrit 10 cas de D.H. juvénile et présente des conclusions identiques à celles de BOWEN et KNOWLES. Il notait l'aspect monomorphe et la prédominance des lésions sur le visage, le cou, les extrémités et surtout les régions génitales et les cuisses. Le prurit est absent, ou modéré.

- SOBYE en 1946 et 1948 (85, 86) : arrive aux même conclusions, sur 22 cas de D.H. juvénile colligés de 1911 à 1945.

Sur 21 cas, il constatait que 10 guérissaient dans une période de 6 ans.

Dans 11 cas, la maladie avait une durée moyenne de 20 ans. Il n'y avait aucune explication évidente à cette différence marquée dans l'évolution.

- KIM et WINKELMANN en 1961 (49) : étudient 22 cas de D.H. chez l'enfant, sur 1150 cas de cette affection diagnostiqués à la Mayo Clinic de 1920 à 1959. Ils distinguaient deux formes de D.H. juvéniles (J.D.H.) sur la base de l'aspect des lésions, leur distribution, le degré du prurit, et l'évolution clinique.

- . une forme essentiellement bulleuse (18 cas sur 22) dont l'aspect clinique était identique à celui des cas décrits par BERLIN et SOBYE.
- . une forme papulo-vésiculeuse, plus rare (4 cas sur 22), dont l'aspect des lésions, leur distribution, l'existence d'un prurit sévère étaient strictement identiques à la D.H. de l'adulte.

Ils soulignaient la difficulté de classer exactement la forme bulleuse, évoluant sur quelques années et guérissant avant 10 ans. Ils pensaient qu'elle présentait plus de ressemblances avec la P.B. qu'avec la D.H. et proposaient de la nommer "Pemphigoïde bulleuse juvénile". Mais, il ne fut pas pratiqué d'étude en I.F.

- BEAN et JORDON en 1971 (5) : démembrèrent ces notions de "dermatite herpétiforme bulleuse" ou de "pemphigoïde bulleuse juvénile" en les classant suivant les critères classiques, histologiques, et surtout immunologiques, comme D.H., ou beaucoup plus fréquemment P.B. ou D.B.C.B.E. Ces auteurs plaçaient ces affections dans le cadres des "Maladies bulleuses chroniques non héréditaires de l'enfant".

CHAPITRE II

LES MALADIES BULLEUSES CHRONIQUES

NON HEREDITAIRES DE L'ENFANT

D'après la Classification de BEAN et JORDON (1971)

Cette classification repose sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques. Ceux-ci permettent de distinguer le pemphigus vulgaire et le pemphigus foliacé, la pemphigoïde bulleuse, la dermatite herpétiforme, et la dermatose bulleuse bénigne chronique de l'enfant.

1) LE PEMPHIGUS VULGAIRE

- Il est rare chez l'enfant, puisque d'après BEAN et JORDON, 8 cas seulement ont été rapportés de 1955 à 1974 (12, 42, 45, 46, 53, 58, 62, 95).

- Le tableau clinique est identique à celui de l'adulte. Les lésions débutent très souvent au niveau de la muqueuse buccale, sous forme de larges érosions, puis s'étendent sur tout le corps, avec aspect de bulles flasques. Il existe une fragilité cutanée, avec apparition de décollement au niveau des zones de frottement, et signe de NIKOLSKY. Le prurit est rare.

- L'aspect histologique est caractéristique : présence d'une bulle intra-épidermique, avec acantholyse.

- L'étude en immunofluorescence fut pratiquée dans quatre cas. L'immunofluorescence directe montre la présence d'anticorps de type IgG fixés in vivo, dans les espaces intercellulaires de l'épiderme. L'immunofluorescence indirecte met en évidence des anticorps circulants anti-substance intercellulaire de type IgG à des taux en corrélation avec la gravité clinique, et de valeur spécifique.(25)

- Le traitement nécessite comme chez l'adulte, des cortico-stéroïdes par voie générale à dose élevée jusqu'à disparition des lésions, puis à posologie dégressive.

- sur les 8 cas rapportés, deux décèdent de complications de la corticothérapie ; les autres sont contrôlés avec des doses modérées de corticoïdes.

2) LE PEMPHIGUS FOLIACE

- six cas de pemphigus foliacé chez l'enfant ont été publiés (45, 64, 65, 68, 74, 79).

- Cliniquement, le début est lent, avec peu de lésions bulleuses initiales. Parfois même, aucune bulle n'est observée, mais seulement des lésions érosives et croûteuses, atteignant le visage, le cuir chevelu, la poitrine, ou le dos. L'éruption tend à se généraliser lentement, et atteint tout le tégument. Le plus souvent, il n'existe aucune lésion des muqueuses. L'affection devient souvent chronique, et peut parfois guérir spontanément.

- L'aspect histologique est typique, montrant une vésicule haut située dans l'épiderme, avec acantholyse.

- L'étude en immunofluorescence pratiquée dans 2 cas par SCHROETER (79) et KAHN et LEWIS (45) montre la présence d'anticorps anti-substance intercellulaire de type IgG à la fois fixés et circulants.

- Le traitement : il nécessite des corticostéroïdes par voie générale dans les formes graves. En cas d'atteinte localisée et moins sévère, la corticothérapie locale a été suffisante pour contrôler l'affection.

3) LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE (P.B.) CHEZ L'ENFANT (TABLEAU 11)

Il a été publié 15 cas de pemphigoïde bulleuse de LEVER chez l'enfant, avec étude en immunofluorescence -tableau I.

a) Âge de début : de la maladie se situe pour les cas décrits entre 2 et 13 ans, avec la plus grande fréquence (10 cas sur 16) entre 2 et 6 ans.

TABLEAU I

CAS DE P.B. CHEZ L'ENFANT AVEC ETUDE IMMUNOLOGIQUE

CAS N°	AUTEURS	SEXE	AGE (ans)	DUREE D'EVOLUTION AVANT LES EXAMENS IMMUNOLOGIQUES	IMMUNOFLUORESCENCE		TRAITEMENT	RESULTATS
					INDIRECTE	DIRECTE		
1	BEAN et coll. (3)	M	11	2 ans	+	-non fait (1/1280)	corticoïdes généraux +sulfamides	guérison
2	FINCHER et coll. (24)	M	2.1/2	2 mois	+	-IgG -peau lésionnelle -aspect linéaire (1/10)	corticoïdes généraux	guérison (2 mois)
3	JABLONSKA et coll. (36)	?	13	2 mois	+	-IgG -peau lésionnelle -aspect linéaire (1/320)	corticoïdes généraux	guérison
4	ESTERLY et coll. (19)	F	12	5 ans	+	-IgG -peau lésionnelle -aspect linéaire (1/1280) (puis 1/40)	corticoïdes généraux	guérison décès par thrombose rénale
5	PIAMPHONGSANT et coll. (69)	F	8	6 mois	+	-IgG -peau lésionnelle -aspect linéaire (1/10) (puis 0)	corticothérapie puis disulone	éruption contrôlée par disulone
6	PIAMPHONGSANT et coll. (69)	M	2	2 mois	+	-IgG+IgM+C'3 -peau lésionnelle -aspect linéaire (1/20) (puis 0)	corticothérapie puis disulone	guérison
7	PIAMPHONGSANT et coll. (69)	M	6	2 mois	+	-IgG+IgA+IgM -aspect linéaire + C'3 + fibrinogène -aspect granuleux (1/10)	disulone	guérison (1 semaine)
8	JABLONSKA et coll. (36)	?	4	2 ans	-	-IgG -aspect linéaire -peau saine et lésionnelle	sulfamides	échec

CAS DE PEMPHIGOIDE BULLEUSE CHEZ L'ENFANT AVEC ETUDE IMMUNOLOGIQUE

CAS N °	AUTEURS	SEXE	AGE (ANS)	DUREE D'EVOLUTION AVANT LES EXAMENS IMMUNOLOGIQUES	IMMUNOFLUORESCENCE		TRAITEMENT	RESULTATS
					INDIRECTE	DIRECTE		
9	JABLONSKA et coll. (36)	?	2	1 an	-	-IgG+IgA -aspect linéaire -peau saine	Non traitée	--
10	FABER (22)	?	2	1 an	-	-IgG+IgA+C'3 -aspect linéaire -peau saine et lésionnelle	Sulfamides	Réponse Incomplète
11	CHORZELSKI et coll. (15)	F	6	Plusieurs mois	+ (1/640) (puis 1/320) (puis 1/80)	-IgG -aspect linéaire -peau saine et lésionnelle	Sulfamides	Echec
12	CHORZELSKI et coll. (15)	M	4	1,5 an	-	-IgG -aspect linéaire -peau saine et lésionnelle	Sulfamides	Echec
13	CHORZELSKI et coll. (15)	M	7	1 mois	-	-IgG+IgA -aspect linéaire -peau saine et lésionnelle	Sulfamides	Echec
14	CHORZELSKI et coll. (15)	F	3	1 an	-	-IgG -peau lésionnelle -aspect linéaire	Sulfamides	Echec
15	THIVOLET (cas non publié)	F	3	Plusieurs mois	-	-IgG -peau lésionnelle -aspect linéaire	Sulfamides Corticoïdes généraux	Echec Guérison
16	SKEETE et GREAVES (84)	F	12	10 mois	+ (1/320)	-IgG+IgM+C'3 -aspect linéaire -peau lésionnelle	Sulfamides puis sulfones Corticoïdes généraux	Echec Guérison

b) Cliniquement : l'affection de l'enfant est identique à celle de l'adulte, à l'exception d'une plus grande fréquence d'atteinte des muqueuses chez l'enfant. Elle est caractérisée par une éruption vésiculo-bulleuse, d'importance variable, le plus souvent généralisée. Les bulles sont souvent de grande taille, tendues, à contenu clair le plus souvent, parfois d'aspect hémorragique reposant sur peau saine ou sur une base érythémateuse. Elles sont soit isolées, soit groupées. Fréquemment, les lésions prennent un aspect de plaques érythémateuses de forme annulaire ou polycyclique, formées par l'extension ou la coalescence des lésions, et par l'apparition de nouvelles vésicules ou bulles à la périphérie des zones en voie de guérison.

Après rupture des bulles, les lésions tendent à guérir rapidement, bien que parfois survienne une eczématisation. La guérison est souvent suivie d'une pigmentation séquellaire. Il est noté fréquemment une impétiginisation des lésions.

L'éruption est le plus souvent généralisée, mais des zones de prédilection sont signalées, en particulier le visage, le cou, le tronc, les fesses, les aines, la région génitale, les épaules, et plus rarement les mains, les pieds, les coudes et les genoux.

L'atteinte des muqueuses concerne essentiellement la muqueuse buccale dans 30 % des cas, sous forme de bulles ou d'érosions post-bulleuses. L'atteinte de la muqueuse génitale n'est pas signalée.

- le prurit est fréquent, quand il est présent il est noté d'intensité modérée,
- il n'existe pas d'atteinte de l'état général.

c) Les examens biologiques (numération formule sanguines, VS, ionogramme sanguin, électrophorèse des protéines sériques) sont normaux. Il n'est pas noté d'augmentation du taux des polynucléaires éosinophiles sanguins.

d) L'étude histologique de la P.B. chez l'enfant est peu détaillée chez la plupart des auteurs. Le plus souvent, il est noté la présence d'une bulle sous épidermique sans microabcès dans les papilles dermiques (3, 15).

FABER (22) note la présence d'une bulle sous-épidermique sans altération de l'épiderme formant le toit de la bulle, contenant de la fibrine et des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles ; dans le derme, il signale de l'oedème et des infiltrats modérés de cellules inflammatoires dans le derme superficiel.

SKEETE (84) note la présence d'une bulle sous-épidermique et des débris nucléaires au sommet des papilles dermiques.

e) Etude en immunofluorescence

- La recherche par méthode d'I.F directe des anticorps fixés in situ en peau lésionnelle ou périlésionnelle, met en évidence dans tous les cas des immunoglobulines de type IgG en dépôt linéaire le long de la membrane basale. Elles sont parfois associées à du complément C'3, du fibrinogène, des IgA ou IgM, également en dépôt linéaire le long de la membrane basale (22, 69, 84).

- En I.F indirecte, des anticorps circulants anti-membrane basale sont présents dans 9 cas. PIAMPHONGSANT (69) et SKEETE (84) notent une corrélation étroite entre le taux de ces anticorps circulants et l'état clinique de leurs patients.

f) Une biopsie jéjunale à la recherche d'une entéropathie associée a été pratiquée chez deux enfants présentant une P.B. typique sur le plan clinique et immunologique (15). L'étude histologique de la muqueuse digestive est considérée comme normale dans les deux cas.

g) Le traitement

- Les corticostéroïdes généraux sont le plus souvent utilisés. Ils sont administrés à posologie importante en traitement d'attaque. Après amélioration nette ou disparition des lésions, ils sont réduits progressivement. Ainsi FINCHER (24) débute en traitement d'attaque, à une posologie quotidienne de 6 milligrammes/kg de PREDNISONE (60 mg/jour) ; après diminution progressive des doses, l'éruption de son patient est contrôlée avec 2,5 mg/jour de PREDNISONE.

- Les sulfamides per os ne donnent pas de résultat favorable (15, 36).
- Les sulfones sont utilisés seuls ou associés avec des corticoïdes généraux avec un bon résultat pour PIAMPHONGSANT (69).

4) LA DERMATITE HERPETIFORME CHEZ L'ENFANT

La dermatite herpétiforme (D.H.) de l'enfant est rare (1, 15, 36, 49, 52, 78, 92, 93). KIM et WINKELMANN (49) sur 1150 observations de D.H. font ressortir une fréquence de 4,3 % des cas se manifestant avant l'âge de 15 ans. Ces données ne reflètent probablement pas la réalité, car comme nous l'avons signalé, un problème nosologique surgit dans la discussion des auteurs concernant la dermatite herpétiforme juvénile (J.D.H.). Un certain nombre de cas publiés rentrent dans le cadre de la pemphigoïde bulleuse de LEVER ou de la dermatose bulleuse chronique bénigne de l'enfant (D.B.C.B.E.), et d'autres répondent aux critères de la dermatite herpétiforme décrite chez l'adulte.

Quelques observations rentrent indiscutablement dans le cadre de la D.H. définie selon des critères cliniques, histologiques, immunologiques, et évolutifs (TABLEAU N° II).

a) sur le plan clinique : l'affection débute brusquement ou progressivement par un prurit et des lésions érythémateuses, urticariennes ou à type de prurigo (52). Puis surviennent les vésicules habituellement groupées sur les plaques érythémateuses. Parfois, les lésions prennent un aspect franchement eczématiforme (52).

Le prurit est important, parfois féroce (49). La localisation de l'éruption est caractéristique : les membres, principalement les faces d'extension, le cuir chevelu, les épaules et les fesses, plus rarement la face et le tronc.

b) sur le plan histologique : L'aspect est le plus souvent caractéristique (52, 70, 90). Il existe un décollement dermo-épidermique, mais la lésion la plus évocatrice de la D.H. est à rechercher en bordure des bulles : c'est la présence de microabcès à polynucléaires éosinophiles baignant dans des amas de fibrine, situés au sommet des papilles dermiques.

c) Sur le plan immunologique : chez l'enfant (15, 36, 52) comme chez l'adulte, la D.H. est caractérisée par l'absence d'anticorps circulants anti-membrane basale, et surtout la présence de dépôts granulaires d'IgA et parfois de complément (C3), parfois continus (36) au niveau de la jonction dermo-épidermique, et dans les papilles dermiques, principalement en peau saine, et en peau érythémateuse.

d) L'association d'une entéropathie sensible au gluten : (G.S.E.)

Elle fait l'originalité et l'intérêt de la D.H. Elle se traduit parfois cliniquement et biologiquement par un syndrome coeliaque. Chez l'enfant, dans les cas (15, 36, 52) où l'entéropathie a été recherchée, les signes cliniques étaient discrets et les tests d'absorption normaux. Le diagnostic est assuré par la biopsie jéjunale : l'examen histologique découvre une atrophie villositaire partielle ou totale, et une infiltration lymphoplasmocytaire dense du chorion. Cette entéropathie est pratiquement constante, le caractère négatif de la biopsie étant dû à la distribution parfois segmentaire des lésions intestinales (26).

e) Le groupe tissulaire :

On connaît la fréquence élevée chez l'adulte du groupe tissulaire HL A 8 chez les malades et leurs collatéraux : 88 % des cas dans la maladie coeliaque de l'adulte et 58 % des cas dans la D.H. (48, 81, 82). Dans un cas de D.H. chez l'enfant, où il a été recherché (52) ainsi que chez les membres de sa famille, ce groupe n'a pas été retrouvé.

f) La recherche d'anticorps anti-réticuline et d'immuns complexes circulants, trouvés dans une proportion importante de D.H. chez l'adulte (80 %), n'a pas été pratiquée dans les cas de D.H. chez l'enfant.

g) Le traitement est essentiellement dominé par les sulfamides et les sulfones per os. Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'action thérapeutique est spectaculaire, avec rétrocession rapide

CAS PUBLIES DE DH CHEZ L'ENFANT AVEC ETUDE IMMUNOLOGIQUE

AUTEURS	AGE (ans)	DUREE MALADIE (mois)	ASPECT C DES LESIONS	HISTOLOGIE (microabcès)	BIOPSIE JEJUNALE (atrophie; villositaire)	REPONSE AU TRAITEMENT		ETUDE IMMUNOFLOURESCENCE			
						sulfamides	régime sans gluten	SÉRUM	BIOPSIE		
									LESION	PEAU	SAINTE
									IgG IgA	IgG	IgA
JABLONSKA et coll.	12	60	-papulo-vésiculeux -pas de grande bulle	+	non faite	+ rapide	non	-	-	-	+++ granuleux
JABLONSKA et coll.	3	3	-papulo-vésiculeux	+	non faite	+ rapide	non	-	non fait	+ linéaire	+++ linéaire
CHORZELSKI et coll.	9	40	-papulo-vésiculeux	+	+	+ rapide	non	-	-	-	+++ granuleux
CHORZELSKI et coll.	5	12	-papulo-vésiculeux + bulles de grande taille	+	+	+	non	-	non fait	-	+++ granuleux
AGACHE et coll.	7	60	-érythémato- vésiculeux -absence de bulle	+	+	non	+	-	-	-	+++ granuleux (+C3)

et complète des lésions cutanées (15, 36). Certains auteurs font de ce test thérapeutique un critère diagnostique (26).

Dans un cas (52), le régime sans gluten, sans autre thérapeutique, a permis une régression complète des lésions cutanées et des troubles digestifs, avec rechute cutanéodigestive lors des écarts de régime.

h) L'évolution de la D.H. non traitée est chronique, émaillée d'amélioration des signes cutanés et de rechutes. Comme l'ont montré KIM et WINKELMANN la D.H. débutant dans l'enfance peut persister à l'âge adulte : dans 3 cas (49) de D.H. de l'enfant, la durée de la maladie fut de 15 à 22 ans et la guérison ne fut obtenue que lors de l'introduction de la sulfamidothérapie.

5) LA DERMATOSE BULLEUSE BENIGNE CHRONIQUE DE L'ENFANCE

- cette maladie bulleuse de l'enfant, objet de notre thèse, a été décrite par JORDON et ses collaborateurs (43) en 1970 avec les caractères suivants :

"elle est caractérisée par de grandes bulles, tendues, survenant sur une base cutanée normale ou érythémateuse. Cette éruption est habituellement généralisée, mais avec une prédilection pour la partie basse du tronc, et spécialement pour la partie interne des cuisses, et la région pelvienne. Le prurit peut être sévère, ou entièrement absent. L'évolution est émaillée de rémissions, et de rechutes de moins en moins importantes, avec guérison spontanée survenant en environ 2 à 3 ans. La maladie peut ou non répondre favorablement aux sulfamides ou aux sulfones, caractère qui a contribué à établir une grande confusion".

- sur le plan histologique, il existe une bulle sous épidermique et l'aspect anatomopathologique est difficile à distinguer, d'après BEAN (4), de celui d'une pemphigoïde bulleuse ou d'une dermatite herpétiforme.

Du fait de ses caractères cliniques et histologiques, cette affection a été considérée comme représentant une variante chez l'enfant de la dermatite herpétiforme ou de la pemphigoïde bulleuse, en particulier par KIM et WINKELMANN (49), GANPULE (27), GRANT (30).

Cependant, un certain nombre de cas ont été étudiés depuis 1970 par les techniques d'immunofluorescence et trouvés indemnes d'anticorps antimembrane basale fixés ou circulants. Pour BEAN et coll. (43) cette absence d'anticorps distingue la D.B.C.B.E. de la D.H. et de la P.B. Ces auteurs rapportent 3 cas illustrant cette entité. Par la suite, d'autres observations sont publiées, se rapprochant sur le plan clinique et immunologique de celles de BEAN et JORDON.

- en 1971 : JABLONSKA et CHOKZELSKI publient 2 cas (36).
- en 1973 : MAC GUIRE et NORDLUND (55) rapportent 1 cas, et BREHM (10) en 1974 2 observations avec étude ultrastructurale.
- plus récemment, en 1975 et 1976, plusieurs auteurs, ESTERLY (19), CLAYTON (16), PRYSTOWSKY (72) publient des observations qui, bien que présentant une immunofluorescence directe positive, avec présence d'IgA, sont classées par ces auteurs comme D.B.C.B.E. du fait de la similitude clinique avec les cas décrits par BEAN et JORDON.
- un cas est présenté à LYON par G. MOULIN et collaborateurs, lors de la réunion de la Société Française de Dermatologie, le 16 octobre 1976.
- enfin, en 1977, COTTENOT et collaborateurs (18) présentent un cas à Paris à la réunion de la Société Française de Dermatologie le 9 et 10 mars 1977.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS DE DERMATOSE BULLEUSE CHRONIQUE BENIGNE DE L'ENFANT

Nous rapportons dans ce chapitre :

- 14 observations de D.B.C.B.E. publiées dans la littérature,
- 2 observations personnelles.

A) OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

CAS N° 1 de JORDON et coll. (43)

Il s'agit d'une petite fille âgée de 5 ans, de race blanche. L'hospitalisation est motivée, en janvier 1967 par une éruption vésiculo-bulleuse généralisée, persistant depuis environ 1 an 1/2.

Les diagnostics primitivement évoqués furent successivement ceux de mycose cutanée, d'érythème polymorphe bulleux, puis de dermatite herpétiforme.

- L'examen, à l'entrée, notait l'existence de lésions généralisées, sous forme de vésicules et de bulles tendues, survenant sur peau saine, ou sur une base érythémateuse. Leur siège de prédilection était le cuir chevelu, le dos, les régions inguinales, les bras et les jambes.

- L'état général était conservé.

- Les examens de laboratoire (hémogramme, vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines) étaient dans les limites de la normale.

- L'examen histologique d'une lésion cutanée montrait la présence d'une bulle sous-épidermique.

- Plusieurs examens successifs en I.F. directe et indirecte furent négatifs.

- Le traitement par sulfamide (sulfapyridine 300 milligrammes 4 fois par jour) ne permit pas une guérison complète, seulement une amélioration des lésions.

CAS N° 2 de JORDON et Coll. (43)

- Il s'agit d'un enfant de 2 ans, de sexe féminin, de race blanche.

- L'hospitalisation à la Mayo Clinic en juillet 1968 est motivée par une dermatose bulleuse d'évolution chronique apparue 7 mois auparavant, ayant débuté par des lésions bulleuses des cuisses et des plis inguinaux, puis s'étant progressivement étendue.

- L'examen cutané notait la présence de lésions bulleuses, à disposition symétrique, sur une base érythémateuse. Elles siégeaient essentiellement sur les mains, les pieds, le visage, le cou, l'abdomen et les plis inguinaux. Il n'existait pas d'altération de l'état général.

- Les examens de laboratoire (hémogramme, hématocrite, électrophorèse des protéines, dosage quantitatif des immunoglobulines sériques) étaient normaux.

- L'histologie montrait la présence d'une bulle sous-épidermique.

- Plusieurs examens successifs en IF directe et en I.F. indirecte furent négatifs.

- Le traitement associant un sulfamide (sulfapyridine 900 milligrammes par jour), une brève corticothérapie générale (triamcinolone 5 milligrammes I.M. par jour pendant les 4 premiers jours) et une antibiothérapie (érythromycine 500 mg par jour pendant 10 jours) eut un résultat favorable avec disparition de la plupart des lésions.

CAS N° 3 de JORDON et coll. (43)

Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans, de race blanche, vu la première fois à la Mayo Clinic en août 1969 pour une éruption bulleuse, généralisée, durant depuis 3 mois.

- Les lésions débutèrent par un prurit, suivi par l'apparition de bulles sur les extrémités et les plis inguinaux, puis atteignant

le tronc, les épaules, le cuir chevelu, les paumes et la muqueuse buccale. Ces bulles étaient multiples, tendues, situées sur peau normale, ou sur une base érythémateuse. L'enfant, par ailleurs, était en parfait état général.

- Les examens de laboratoire ne montraient aucune anomalie en ce qui concerne l'hémogramme, la vitesse de sédimentation, le fer sérique, la glycémie, l'électrophorèse des protéines, les taux sanguins de carotène et d'acide folique. Présence d'une bulle sous épidermique à l'examen histologique d'une lésion.

- Les examens en I.F. directe et indirecte furent négatifs.

- Sur le plan thérapeutique, l'essai d'une corticothérapie par voie orale eut un effet immédiatement favorable, suivi d'une rechute à l'arrêt du traitement. Mais la sulfamidothérapie (sulfapyridine à la dose de 1500 milligrammes par jour) permit la guérison sans rechute.

CAS N° 4 de MAC GUIRE et NORDLUND (55)

Un garçon noir âgé de 11 ans est hospitalisé en août 1971 pour une dermatose bulleuse évoluant par poussées successives depuis 9 mois.

- Il présentait des lésions vésiculeuses et bulleuses, tendues, à contenu clair, apparues sur les oreilles, le cou, les lèvres, puis atteignant le tronc, les régions axillaires, et le scrotum. Ces bulles étaient très nombreuses, presque coalescentes sur les oreilles et le cou, mais en plus petit nombre et isolées sur le tronc.

- L'examen histologique d'une lésion montrait la présence d'une bulle sous-épidermique contenant de nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

- Plusieurs examens en immunofluorescence directe et indirecte furent pratiqués et trouvés négatifs.

- Le traitement associant corticothérapie générale (Prednisone à la dose de 40 mg/jour, diminuée lors de sa sortie à 20 mg/jour)

et un sulfamide (sulfapyrine 1 gramme/jour) eut un résultat d'abord favorable. Mais l'enfant ne fut jamais indemne de lésions, et des rechutes nombreuses et importantes survinrent malgré la corticothérapie administrée pendant 6 mois.

CAS N° 5 et 6 de JABLONSKA et CHORZELSKI (36)

Dans cette publication, les auteurs étudient huit enfants présentant un tableau de maladie de Dühring-Brocq par les méthodes en immunofluorescence directe et indirecte avec des conjugués anti-IgG et anti-IgA.

Dans deux cas, ces examens sont négatifs, aussi bien au niveau des lésions qu'en peau saine.

- Sur le plan clinique : ces deux enfants, âgés de 5 ans, présentent une dermatose évoluant de façon chronique depuis 2 ans, sous forme de lésions essentiellement vésiculo-bulleuses, avec parfois des bulles de grande taille, pratiquement généralisées. Il est noté également, de temps en temps et en petit nombre, des lésions érythémateuses et papuleuses.

- L'examen histologique pratiqué dans un cas, note la présence d'une bulle sous-épidermique sans microabcès à polynucléaires dans le derme papillaire.

- Le traitement par des sulfamides n'a aucun effet favorable sur l'affection.

CAS N° 7 de BREHM et coll. (10)

Il concerne un garçon âgé de 2 ans et 9 mois, sans antécédents personnels pathologiques, qui présente une éruption bulleuse généralisée. Celle-ci a débuté 2 mois avant l'hospitalisation par des érosions muqueuses dans la cavité buccale, suivies par l'apparition quelques jours plus tard, de vésicules sur les lèvres et les joues, accompagnées d'une température à 39 °C.

CAS N° 8 de BREHM et coll. (4)

Il s'agit d'un jeune garçon âgé de 9 ans et 3 mois, ne présentant pas d'antécédent pathologique personnel ou familial notable. Il présente une dermatose bulleuse évoluant depuis 7 mois, ayant débuté au niveau de la région abdominale basse et génitale et sur la face interne des cuisses. Ces lésions se sont progressivement généralisées, atteignant le visage, le cuir chevelu et la plante des pieds. Il n'existe pas de lésion muqueuse. Ces bulles sont tendues, de la grosseur d'une cerise, reposant le plus souvent sur peau saine. Leur contenu est clair. Elles sont isolées, ou groupées en "grappe de raisin". Le prurit est modéré. Il n'existe pas d'altération de l'état général, pas de température. L'examen clinique par ailleurs est entièrement normal.

- Examens complémentaires :

- . vitesse de sédimentation : 3/9 mm
- . numération formule sanguine : leucocytes 6000 / mm³
 - polynucléaires neutrophiles 76 %
 - éosinophiles 5 %
 - lymphocytes 19 %
- . pas d'anomalie des examens urinaires (albumine, compte d'Addis)
- . ionogramme sanguin, transaminases, bilan hépatique, glycémie, électrophorèse des protéines sanguines, normaux.
- . examen parasitologique des selles négatif.

- Le traitement consiste en l'association par voie générale de corticostéroïdes et de sulfone à la dose de 60 mg/jour de Prednisone et 75 mg/jour de sulfone. L'amélioration clinique est obtenue en quelques jours permettant une réduction progressive de la posologie, malgré l'apparition sporadique de quelques bulles. L'enfant quitte le service hospitalier avec 3 mg/jour de corticostéroïdes et 8 mg/jour de sulfone. Il présente encore par la suite des bulles isolées, d'assez grande taille sur la région génitale.

- Constatations histologiques (cas n° 8 et 9)

Chez les deux patients, plusieurs biopsies cutanées d'une lésion bulleuse fraîche sont pratiquées. Il existe des bulles sous épidermiques, sans acantholyse, contenant des lymphocytes, des monocytes

des polynucléaires neutrophiles et de nombreux éosinophiles.

Dans le derme superficiel, il est également noté des infiltrats cellulaires de même nature. En périphérie des plus grosses bulles se trouvaient des microabcès sous-épidermiques au sommet des papilles dermiques.

- Constatations immunologiques par immunofluorescence directe et indirecte (cas n° 7 et 8)

- Les examens en immunofluorescence directe et indirecte ne révèlent aucune immunoglobuline de type G dirigée contre la membrane basale, ni in vitro, ni in vivo.

De même chez les deux patients, il n'est constaté in vivo aucune fluorescence anti IgA humaine au sommet des papilles dermiques à la jonction dermo-épidermique.

- Constatations de microscopie électronique (cas n° 7 et 8)

. des lésions récentes furent prélevées chez les deux enfants pour étude ultrastructurale.

. Les éléments pathologiques concernent l'épiderme, la membrane basale, et le derme au voisinage de la bulle.

Dans l'épiderme, il existe dans de nombreuses cellules du corps de Malpighi et de la couche basale, une quantité importante de granulations agglomérées, parfois isolées, de 300 Angström de diamètre. De nombreux ribosomes se trouvent dans les cellules basales. Il existe çà et là des hémidesmosomes en regard des zones d'atteinte de la membrane basale. Les lésions les plus importantes sont au niveau de la membrane basale. La structure normale est altérée en certaines portions, et remplacée par un dépôt en bande relativement épais. A un plus fort grossissement, des structures fibrillaires sont visibles.

Dans le derme, on note des cellules d'infiltrat dermique. Elles sont souvent contigües aux dépôts fibrillaires de la zone de la membrane basale, et parallèles par leur longueur à celle-ci. Leur noyau est souvent fortement multilobé. Le cytoplasme est important, avec appareils de Golgi dilatés, un réticulum endoplasmique hérissé, des vacuoles et des granulations opaques. Dans la périphérie des cellules, il existe des amas de fibres collagènes éparpillées dans le derme à côté d'espaces optiquement vides semblant correspondre à de l'œdème.

CAS N° 9 d'ESTERLY et coll. (21)

- Un nourrisson de sexe masculin âgé de 22 mois présente une dermatose bulleuse prurigineuse évoluant depuis deux mois. Le diagnostic d'impétigo est d'abord porté justifiant une antibiothérapie, sans résultat. Puis une pemphigoïde bulleuse est évoquée sur la base d'un examen histologique, mais le traitement par corticoïdes généraux a un résultat modéré sur l'éruption et nul sur le prurit.

- L'examen cutané : il présente de nombreuses bulles, de 1 à 3 cm de diamètre, sur une base érythémateuse, siégeant sur le cuir chevelu, les joues, les bras, le thorax, le dos, les jambes, les pieds, la région génitale. Il est noté également des plaques érythémateuses à bords polycycliques entourées de bulles groupées en chapelet. Le contenu des bulles est clair ou souvent trouble. Il existe de nombreuses lésions croûteuses impétiginisées. Le prurit est sévère.

- L'état général est conservé.

- Les examens de laboratoire sont normaux, concernant taux d'hémoglobine, hématocrite, vitesse de sédimentation, examens d'urine, ionogramme sanguin.

Le dosage quantitatif des immunoglobulines sériques est normal. Absence d'anticorps antinucléaires et de cryoglobulines.

- Un bilan biologique de malabsorption (albumine sérique, vitaminémie A, dosage de carotène, d'acide folique, test de tolérance au glucose, test au D- xylose) est pratiqué, ne montrant aucune anomalie.

- Une biopsie cutanée montre la présence d'une bulle sous-épidermique, et d'un infiltrat cellulaire inflammatoire dans le derme, comprenant des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des lymphocytes.

- Les examens en immunofluorescence

. l'I.F. indirecte ne révèle aucun anticorps anti-peau circulant,
. l'I.F. directe pratiquée sur plusieurs prélèvements cutanés, en peau lésionnelle, périlésionnelle, et sur peau normale est négative avec les conjugués anti IgG, IgM, IgA, IgD, IgE et complément.

- Le traitement : la disparition des lésions et du prurit est obtenue en 5 jours avec sulfamidothérapie per os à la dose de 65 milligrammes par kg/jour.

CAS N° 10

présenté lors de la réunion de la Société Française
de Dermatologie et Syphiligraphie, à Paris,
les 9 et 10 mars 1977 par
F. COTTENOT, C. BOURGEOIS et GIRARD (18)

R. Rita, âgée de 3 ans 1/2, de nationalité portugaise, sans aucun antécédent particulier. Sa maladie cutanée a débuté par de petites bulles sur le versant cutané de la vulve, puis les lésions se sont étendues rapidement, sous forme de grosses bulles tendues en peau saine, parfois sur des plaques érythémateuses, celles ci sont souvent entourées de petites bulles groupées de façon annulaire. Le siège de l'éruption est essentiellement les parties génitales, les membres et le visage. Il fut noté au début deux bulles dans la bouche qui regressèrent rapidement. Le prurit était modéré et l'état général resta excellent.

- La biopsie cutanée met en évidence une bulle sous-épidermique de type pemphigoïde bulleuse.

- Les études en immunofluorescence directe et indirecte furent négatives.

- L'exploration digestive : test au xylose, calcémie, transit du grêle, biopsie du grêle, fut normale.

- Le traitement par Disulone (40 milligrammes par jour) entraîna une disparition des bulles pendant 15 jours, puis les bulles réapparurent en très petit nombre permettant une vie normale.

CAS N° 11 d'ESTERLY et coll. (21)

Il s'agit d'un garçon âgé de 16 mois, admis à l'hôpital en novembre 1974 avec une éruption bulleuse datant de 5 mois, ayant débuté au niveau du scrotum, avec extension progressive sur le cuir chevelu, le visage, les bras, les jambes et les pieds. Ces bulles

sont tendues, multiples, à contenu clair et légèrement hémorragique, de taille variant de 2 millimètres à 2 centimètres. Parfois, elles sont groupées, ou à disposition annulaire entourant une plaque érythémateuse.

Il n'existe aucun prurit et aucun autre symptôme associé. Le poids et la taille sont normaux. Il n'est noté aucun trouble intestinal.

- Les examens de laboratoire :

- . hémogramme, V.S., examens urinaires, ionogramme sanguin sont normaux.
- . un prélèvement bactériologique du liquide de bulle est stérile.
- . un bilan biologique de malabsorption (albuminémie, vitamine A, dosage du carotène, acide folique, test au xylose) est normal.
- . le dosage quantitatif des immunoglobulines sériques ne montre aucune anomalie.
- . absence d'anticorps antinucléaires et de cryoglobulines.

- Examen histologique d'une bulle récente : présence d'une bulle sous-épidermique avec oedème du derme papillaire adjacent, et infiltrat dermique polymorphe de cellules inflammatoires avec un nombre modéré d'éosinophiles. Il n'est pas noté de microabcès dans le derme papillaire.

- Examens en immunofluorescence :

- . absence d'anticorps circulant anti-membrane basale en I.F. indirecte.
- . l'étude en I.F. directe est pratiquée sur des prélèvements cutanés en peau lésionnelle, périlésionnelle et en peau saine ; en présence de conjugués anti-humains type IgG, IgM, IgA, IgD, IgE et C'3, il est noté un faible dépôt fluorescent d'aspect linéaire à la jonction dermo-épidermique, d'IgA, sur tous les prélèvements.

- Traitement : la guérison est obtenue de façon rapide et complète avec la sulfamidothérapie orale (sulfapyridine 500 milligrammes par jour).

CAS N° 12 de CLAYTON (16)

Il concerne une petite fille âgée de 6 ans, présentant depuis 10 mois des lésions bulleuses, siégeant au niveau du pourtour de la bouche, de la face antérieure du cou, sur les épaules, l'abdomen,

les aines, et la vulve, les chevilles et les avant-bras. Il n'existe pas de prurit et l'état général est conservé.

- Examens biologiques standards : sont normaux. La recherche d'anticorps anti-réticuline est négative.

- Examen histologique : bulle sous-épidermique, contenant des polynucléaires éosinophiles, et quelques polynucléaires neutrophiles et lymphocytes. Dans le derme, il existe un oedème modéré, quelques microabcès au sommet des papilles, et un infiltrat cellulaire polymorphe périvasculaire.

- Examens en immunofluorescence

. en I.F. indirecte : absence d'anticorps circulant anti-membrane basale.

. en I.F. directe : il existe un dépôt d'IgA en bande linéaire, à la jonction dermo-épidermique en peau lésionnelle.

- Une biopsie jéjunale pratiquée ne montre aucune anomalie de la muqueuse digestive à l'examen anatomo-pathologique.

- Traitement : la Disulone per os seule ne permet qu'une amélioration incomplète des lésions et n'empêche pas une rechute. L'éruption est contrôlée par l'association Prednisone (8 mg/jour) et Disulone (50 mg/jour).

CAS N° 13 de PRYSTOWSKY (69)

Il s'agit d'un enfant de race noire âgé de 2 ans 1/2, présentant des lésions bulleuses évoluant depuis 18 mois avec une succession d'améliorations et de rechutes, chacun des épisodes étant moins sévère que les précédents et les périodes de rémission devenant plus longues entre les rechutes.

Il présente des bulles sans base érythémateuse, tendues pratiquement généralisées, mais prédominant sur les extrémités, la partie basse du tronc et la région génitale. Il n'existe pas d'atteinte muqueuse. L'état général n'est pas altéré, et le prurit est modéré.

- Les examens biologiques standard sont normaux.

- L'examen histologique montre la présence d'une bulle sous-épidermique.

- Examens en immunofluorescence :

. absence d'anticorps circulant anti-membrane basale en I.F. indirecte.
. en I.F. directe, sur peau lésionnelle : il existe un dépôt linéaire d'IgA et de complément C'3 à la jonction dermo-épidermique. L'examen est négatif avec les conjugués anti IgG, IgM, IgD et IgE.

- Le traitement par sulfamides (sulfapyridine 900 mg/jour) ne donna pas de résultat appréciable. L'abstention thérapeutique fut décidée par la suite, étant données les rémissions spontanées et l'importance modérée des rechutes.

CAS N° 14 MAC GUIRE et NORDLUND (55)

- Il s'agit d'un jeune garçon, sans antécédent pathologique particulier. A l'âge de 18 mois, il présente des lésions bulleuses au niveau du visage qui guérissent spontanément. Puis une rechute majeure survint à l'âge de 2 ans 1/2 motivant l'hospitalisation. L'examen cutané note alors l'existence de nombreuses bulles tendues, situées sur le visage, le cou, les régions axillaires, le tronc et les parties génitales.

- Plusieurs examens histologiques sont pratiqués : le premier montra un aspect de bulle sous-épidermique compatible avec le diagnostic de P.B. Les suivants étaient plus en faveur d'une D.H., avec aspect d'œdème papillaire avec nombreux polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.

- Les examens en immunofluorescence montrent l'absence d'autoanticorps circulant anti-membrane basale, et la présence in vivo d'un faible dépôt linéaire d'IgA.

- Le traitement consiste en l'administration pendant 16 mois de corticoïdes généraux (Prednisone et ACTH) qui durent être arrêtés du fait de rechutes lors de la diminution de la posologie, et de signes d'hypercorticisme. Le relais fut pris par une sulfone (Disulone 50 mg/jour) avec un résultat favorable, puis par sulfamide per os (sulfapyridine 200 mg/jour). Mais des poussées bulleuses plus ou moins importantes se poursuivirent sur un mode atténué par rapport au début de l'affection, pendant les 3 ans d'observation du malade.

B) OBSERVATIONS PERSONNELLES

CAS N° 15

Il fut présenté lors de la Réunion de la Société Française
de Dermatologie et Syphiligraphie, à LYON,

le 16 octobre 1976, par

G. MOULIN, B. BOUCHET, J. LAVERNHE, E. ANDRE-FOUET (59)

- ANTECEDENTS

CHAN... Philippe est né le 13 février 1971 en France. Il ne présente aucun antécédent pathologique notable en dehors de fréquents épisodes infectieux rhinopharyngés. Il est correctement vacciné.

Il présente une dermatose bulleuse d'apparition brutale évoluant depuis 7 mois pour laquelle il est adressé dans le service du Professeur MOULIN à l'Hôpital de l'Antiquaille le 2 mai 1976.

- CONSTATATIONS FAITES DANS LE SERVICE

- examen clinique :

. dermatologique : les lésions sont situées sur pratiquement la quasi totalité du tégument. Elles sont constituées par des bulles innombrables, siégeant de façon symétrique sur le corps. Leur taille est le plus souvent importante, mais variant de 3 à 30 millimètres de diamètre. Elles prédominent sur le cuir chevelu, le cou, les aisselles, les mains, la région périnéale et les pieds. De nombreuses bulles sont confluentes en particulier au niveau des mains. Elles contiennent un liquide citrin. Certaines présentent un aspect ombiliqué en leur centre. La plupart sont extrêmement tendues et reposent en peau saine. Quelques unes sont situées sur une base érythémateuse. On note quelques lésions croûteuses, impétiginisées, et certaines bulles sont remplies d'un liquide purulent. L'atteinte muqueuse est discrète, avec quelques lésions bulleuses sur les lèvres, et 2 ou 3 érosions sur le palais et la muqueuse jugale. Le prurit est modéré.

. examen cardio-vasculaire : auscultation normale, rythme cardiaque : 90/mn, TA 11/6. Les pouls sont tous perçus.

. les examens pulmonaire, abdominal, neurologique sont normaux.

poids : 16 kg, normal pour l'âge.

température à 38°C à l'entrée.

aucune altération de l'état général et aucun trouble digestif ne sont notés.

- examens complémentaires :

. V.S. = 30 %

. N.F.S. : G.R. 5 450 000/mm³

hémoglobine : 14,8 %

G.B. : 14 700/mm³ ; PN = 71 %, PE = 4 %,

L = 19 %, M = 6 %

plaquettes : 520 000/mm³, hématocrite = 48 %.

. glycémie : 0,93 g/l, urémie : 0,20 g/l.

. albuminurie et glycosurie dans les urines de 24 heures : 0

. prothrombinémie : 90 %.

. sérologie syphilitique (BW, Kahn, VDRL) négative.

. compte d'Addis : hématies inférieures à 1 000/mn.

globules blancs inférieurs à 1 000/mn.

. protides totaux : 68 g/l.

. l'électrophorèse des protéines montre une légère augmentation des gamma 1 et gamma 2 globulines.

immunoélectrophorèse sérique : augmentation de l'orosomucoïde et de l'haptoglobine.

. les prélèvements bactériologiques montrent :

- au niveau d'une bulle la présence d'un staphylocoque doré,

- dans les selles : staphylocoque doré dans 3 prélèvements successifs,

- dans les urines : absence de germe pathogène.

. les sérodiagnostics viraux sont négatifs pour les entérovirus et le virus herpès.

. l'examen ophtalmologique note la présence de petites lésions cornéennes. Cette atteinte oculaire est confirmée en biomicroscopie : il est noté des vésicules limbiques sur chaque oeil.

. absence d'anticorps antinucléaires.

le test au latex et la réaction de Waaler Rose sont négatifs.

. le groupe tissulaire est A1 A2, B18, B27.

- examen histologique

Il fut pratiqué à deux reprises sur bulle récente à 5 mois d'intervalle (Pr. G. MOULIN).

- le premier (11 juin 1976) note la présence d'une bulle de grande taille contenant de très nombreux polynucléaires éosinophiles mêlés à un peu de sérosité coagulée. Le toit de la bulle est formé par un épiderme aminci, mais sans anomalie de structure. Le plancher de la bulle est formé par le derme qui est le siège d'un infiltrat de polynucléaires éosinophiles. De part et d'autre de la bulle, les papilles dermiques ne sont pas le siège de microabcès. Il existe quelques cellules lymphocytaires et histiocytaires, autour des vaisseaux dermiques. Aspect histologique en faveur d'une pemphigoïde bulleuse.

- le deuxième examen histologique (6 novembre 1976) : la biopsie a intéressé une petite bulle sous-épidermique, dont le toit est constitué par un épiderme partiellement nécrotique. Dans le liquide de bulle, riche en fibrine, on observe de très nombreux polynucléaires dont il est difficile de dire s'il s'agit de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles. De part et d'autre de la bulle, on observe une ébauche de décollement bulleux au niveau de deux papilles dermiques, avec formation d'un microabcès à polynucléaires. Le derme sous-jacent est relativement peu inflammatoire. Aspect de dermatose bulleuse sous-épidermique histologiquement assez proche d'une dermatite herpétiforme.

- Examens en immunofluorescence (Laboratoire d'Immunopathologie cutanée Pr. J. THIVOLET).

. Une recherche d'autoanticorps circulants anti-substance intercellulaire et anti-membrane basale par examen en immunofluorescence indirecte est restée négative lors de 2 prélèvements successifs.

- Trois recherches d'anticorps anti-membrane basale fixés in situ (examen en immunofluorescence directe) sont pratiquées successivement en peau péribulleuse et au niveau d'une bulle. Les deux premiers examens pratiqués à un mois d'intervalle sont négatifs ; le 3ème pratiqué 10 mois plus tard, montre la présence à la jonction dermoépidermique d'un dépôt faible d'immunoglobuline de type IgA, d'aspect linéaire.

- Traitement et évolution :

. Une corticothérapie générale est instaurée le 4.6.1976 sous forme de célestène à la dose de 15 gouttes/kg/jour (225 gouttes par jour), associée à une antibiothérapie (kéforal 750 mg/jour), du Stérogyl et du calcium. Un traitement local consiste en l'application sur les lésions de colorant (éosine à l'eau) et de tulle gras. Il est noté une nette diminution des lésions au bout d'une semaine de traitement. Mais lors de la réduction de la corticothérapie à 200 gouttes de célestène par jour, une rechute importante survient, avec apparition d'une centaine de bulles disséminées. On passe alors au solupred à la dose de 50 mg/jour, avec un résultat positif mais incomplet sur les lésions. Le prurit a disparu. Le malade sort du service après un mois d'hospitalisation, avec un traitement général comportant 45 mg/jour de solupred, une antibiothérapie de couverture (kéforal), une protection gastrique, régime désodé.

. Le malade est revu en consultation le 27.7.1976 : il présente une nouvelle rechute importante lors de la réduction de la corticothérapie à la dose de 42 mg/jour de solupred. Les lésions cutanées ont pris un caractère plus polymorphe : bulles de grande taille, et nombreuses, vésicules disséminées sur tout le tégument, accompagnées de lésions de type urticarien. Il n'est pas noté de signe clinique d'hypercorticisme en dehors d'un faciès légèrement cushingoïde. L'antibiothérapie est arrêtée.

. Nouvelle hospitalisation le 9.9.1976 motivée par une rechute importante alors que le malade était à une dose de 25 mg par jour de solupred. Les lésions bulleuses sont pratiquement généralisées, mais plus nombreuses au niveau des extrémités. Certaines contiennent un liquide louche. Température à 38°5. La corticothérapie générale est poursuivie à la même dose, associée à une antibiothérapie (érythromycine per os), avec régression spontanée de la plupart des lésions en quelques jours. Le malade sort avec la même dose de corticothérapie per os associée à du synacthène retard injectable (0,5 mg par semaine). Mais de nouvelles poussées bulleuses se succèdent et la corticothérapie est progressivement réduite et arrêtée. On prescrit le 15.12.1976 de la Disulone per os : disulone fer 40 (80 mg/jour).

. Consultation du 7.4.1977 (Pr. G. MOULIN) : le traitement par disulone n'a pas été suivi car les parents font appel à des thérapeutiques non médicales. L'enfant continue à présenter des bulles en permanence plus ou moins nombreuses, avec une poussée plus importante environ chaque mois, débutant par la région génitale, avec des lésions buccales et conjonctivales. Il est hypotrophique avec perte de poids de 1,5 kg depuis sa dernière hospitalisation.

Il est prescrit de nouveau de la disulone à la dose de 80 mg/jour (au lieu de 60 mg/jour). Il semble que ce traitement sera effectivement suivi. La maladie semble dès lors moins évolutive, malgré une rechute notée le 4.6.1977 sous forme de multiples bulles et des lésions prenant un aspect de cocarde évoquant l'érythème polymorphe. Cette poussée semble avoir coïncidé avec une réduction de posologie de la disulone, à un comprimé par jour (40 mg), du fait d'une légère méthamoglobinémie à 6 %. La posologie est augmentée à la dose de 120 mg/jour.

. Consultation du 21.7.1977 : l'état cutané est alors très satisfaisant, avec présence seulement de quelques éléments vésiculobulleux sur le cou et les cuisses et de nombreux microkystes sur le thorax. Le prurit a disparu. L'état général s'est amélioré, avec prise de poids. Le traitement par disulone est poursuivi, avec réduction de la posologie à 80 mg/jour.

CAS N° 16

Cette observation n'a pas été publiée jusqu'alors.

Elle nous est confiée par le Professeur THIVOLET
(Service de Dermatologie de l'Hôpital Edouard Herriot - LYON)

- ANTECEDENTS

SA... Chouki de sexe masculin est né le 20 avril 1974 à Constantine (Algérie). L'interrogatoire du père, d'origine algérienne, est difficile. L'enfant ne semble pas présenter d'antécédent pathologique personnel ou familial notable. L'état exact de ses vaccinations ne peut être précisé.

- HISTOIRE DE LA MALADIE

Il présente depuis mai 1976 alors qu'il était en Algérie, une dermatose bulleuse. Les premières lésions ont débuté sur le visage, par des vésicules qui disparurent spontanément en 1 à 2 semaines. Puis, après un intervalle libre, sont apparues de multiples bulles sur les membres, le tronc, le visage, accompagnées d'un prurit violent. Divers traitements locaux (antiseptiques, colorants) et généraux, en particulier antibiotiques (ampicilline) et une fois un sulfamide (sultirène) à une posologie non connue, furent prescrits sans résultat. Ce malade est hospitalisé le 9 novembre 1976 avec des lésions très étendues.

- CONSTATATIONS FAITES DANS LE SERVICE

- examen clinique :

. dermatologique : à l'entrée les lésions sont pratiquement généralisées sur tout le tégument, mais plus nombreuses sur le visage, (front, paupières, région peribuccale), les mains, les avant bras, les cuisses, les jambes, le scrotum. Il existe une atteinte muqueuse sous forme de quelques érosions au niveau de la muqueuse pituitaire, et 2 à 3 grosses bulles sur la lèvre supérieure.

Les lésions présentent un caractère monomorphe : bulles tendues, de 5 à 10 millimètres de diamètre, remplies d'un liquide citrin non hémorragique. Elles reposent le plus souvent sur peau saine

ou parfois sur une base érythémateuse sans lésion urticarienne associée. Il n'existe pas de signe de NIKOLSKY.

Il existe des tâches dyschromiques post-lésionnelles dispersées sur le tégument. Le prurit est assez important, mais ne semble pas précéder les lésions.

L'état général est excellent. Poids : 7 kg. Taille et périmètre cranien normaux. Température : 37°C.

Les examens abdominal, cardiovasculaire, neurologique et pulmonaire sont normaux.

- Examens complémentaires :

. V.S. : 20/40 mn

. Hémogramme : GR 3 880 000/mm³

hémoglobine 8,9 %, hématocrite 28 %

GB 7 900/mm³ PN 36 %

PE 10 %

L 49 %

plaquettes 309 000

. Glycémie : 0,84 g/l

. Ionogramme sanguin normal.

. Absence d'albuminurie et de glycosurie

. Compte d'Addis : hématies et leucocytes par minute < 1000

. Sérologie syphilitique (BW, Kahn, VDRL) négative

. Fer sérique : 74 microg. %, I.B.C. : 476 microg./100 ml, coefficient de saturation : 15 %.

. L'électrophorèse du sang sur acétate de cellulose montre :

- protéines totales 78 g/l

- albumine 55 %

- globulines alpha 1 3 %

- globulines alpha 2 8 %

- globulines beta 15 %

- globulines gamma 22 %

donc une légère augmentation des gammaglobulines

. L'immunoélectrophorèse sanguine montre un tracé normal.

. La recherche des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-réticuline est négative.

. Les prélèvements bactériologiques avec examen direct et culture montrent :

- au niveau de la gorge : staphylocoque doré
- au niveau d'une bulle : staphylocoque doré

un deuxième prélèvement fait par la suite au niveau d'une bulle fut stérile.

- urines : stériles.

. L'examen parasitologique des selles est négatif à trois prélèvements successifs.

- Le groupe tissulaire : est le suivant : A1, B8, W17

- Le dosage chromatographique des graisses dans les selles, les dosages sanguins de vitamine B12, d'acide folique, de D.L. méthionine, le test au xylose, sont normaux.

- Une biopsie jéjunale est pratiquée. Elle montre un aspect de muqueuse normale, de type II, sur l'examen histologique des deux fragments prélevés.

- Examen histologique : d'une bulle récente le 10.11.1976 (Docteur C. HERMIER). Le prélèvement cutané a intéressé une volumineuse bulle le plus souvent sous-épidermique, intra-épidermique à une extrémité, et aux limites arrondies. Le toit de la bulle est constitué par un épiderme bien conservé. Le plancher est constitué par le derme papillaire, qui apparaît un peu aplati, et très fortement inflammatoire, avec un infiltrat cellulaire en nappes, dense, relativement polymorphe, comportant une forte proportion de polynucléaires éosinophiles. La cavité bulleuse contient de très nombreux polynucléaires éosinophiles. De part et d'autre de la lésion, les capillaires dermiques sont entourés d'infiltrats cellulaires très denses, qui comportent également une assez forte proportion de polynucléaires éosinophiles, des polynucléaires neutrophiles dont certains sont pycnotiques. Il n'a pas été vu de microabcès dans les papilles dermiques. L'aspect histologique est en faveur d'une pemphigoïde bulleuse.

La coloration par l'orcéine montre la disparition du réseau élastique dans le derme papillaire et superficiel.

La coloration par le trichrome confirme l'existence d'un important remaniement du tissu collagène dans la zone immédiatement sous-jacente à la bulle, où la trame conjonctive normale a pratiquement disparu.

- Examens immunosérologiques et immunohistologiques :

(Laboratoire d'Immunopathologie cutanée. Professeur J. THIVOLET).

a) immunofluorescence directe : aucun autoanticorps circulant anti-substance intercellulaire ou anti-membrane basale n'a été mis en évidence au cours de 7 prélèvements successifs à un mois d'intervalle.

b) immunofluorescence directe : 5 prélèvements cutanés en zone périlésionnelle et lésionnelle ont été effectués (10.11.1976 ; 6.12.1976 ; 10.1.1977 ; 21.2.1977 ; 18.4.1977) ; seul le dernier prélèvement, en zone lésionnelle, a montré la présence d'une réaction au niveau de la membrane basale dermo-épidermique avec le conjugué anti-immunoglobuline A. Ce marquage apparaît très fin et linéaire, avec une fluorescence de faible intensité, tout au long de la membrane basale.

c) immunopéroxydase directe : la recherche en immunopéroxydase directe des immunoglobulines fixées in situ, soit avec des conjugués monospécifiques, soit avec des conjugués polyspécifiques, a toujours été négative.

d) immunopéroxydase indirecte : un marquage positif de la membrane basale dermo-épidermique a été obtenu par l'utilisation d'un sérum de pemphigoïde bulleuse de haut titre. Ce marquage existe au niveau de la zone péribulleuse et disparaît au niveau de la bulle, aussi bien au niveau du plafond que du plancher.

- Traitement et évolution :

Le traitement général comporte d'abord, outre une antibiothérapie pendant les 6 premiers jours (érythromycine per os à la dose d'un gramme par jour), un sulfamide (sultirène) à la posologie de 200 milligrammes le premier jour, puis 100 milligrammes par jour pendant 13 jours. Un traitement local journalier est associé : badigeonnage des lésions par un colorant et application d'une pommade antiseptique.

L'évolution n'est pas favorable, avec apparition de nouveaux éléments bulleux de grande taille sur le visage et les membres.

La sulfamidothérapie est alors arrêtée et remplacée par une sulfone (disulone) à partir du 15 novembre 1976, à la dose journalière de 25 milligrammes, associée à un régime sans gluten. Ce traitement est bien supporté, mais les résultats sont assez longs à obtenir : amélioration cutanée au début de janvier 1977, avec disparition de la majorité des lésions. Une nouvelle rechute survient au début du mois de février 1977, avec apparition de nombreuses bulles de grande taille sur le visage, les organes génitaux, les cuisses et les chevilles. La disulone est poursuivie à la même dose. Le régime sans gluten est alors arrêté. Une amélioration spontanée des lésions survient en une dizaine de jours.

A partir du 27.4.1977, la posologie de la disulone est augmentée à 50 mg/jour. Il est noté par la suite une légère diminution des lésions bulleuses qui persistent sous forme de 6 à 7 bulles par jour, tendues, à contenu clair, de taille variable (2 à 10 millimètres), souvent disposées en couronne autour d'une érosion ou d'une pigmentation post-bulleuse, essentiellement au niveau des doigts, orteils, poignets, face interne des cuisses, zone péribuccale, et rarement muqueuse jugale. L'état général reste excellent, et la prise de poids et de taille reste normale pour l'âge. Il quitte le service le 2.5.1977 pour une maison d'enfants, son état cutané lui permettant une vie pratiquement normale.

CHAPITRE IV
SYNTHESE DES CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE
ET DES CAS PRESENTES DANS CE TRAVAIL

Nous analyserons successivement les données étiologiques, cliniques, histologiques, immunologiques, ultrastructurales et évolutives de la Dermatose Bulleuse Chronique Bénigne de l'Enfant, à partir des 16 cas que nous avons rapportés.

Nous avons éliminé 1 cas présenté par S. JABLONSKA et T. CHORZELSKI (36) en 1971, comme une D.B.C.B.E., avec négativité des examens en I.F., mais qui évolua par la suite (15) comme une Dermatite Herpétiforme typique sur le plan clinique et immunologique.

I) ETIOLOGIE

1) Sexe :

Notre étude porte sur 9 garçons et 4 filles. Pour les autres cas, le sexe n'est pas connu.

2) Age :

L'âge de survenue des premières lésions cutanées se situe à deux extrêmes : 11 mois et 10 ans.

Mais chez 14 patients, la maladie débute avant l'âge de 5 ans, avec une large majorité (9 cas sur 14) à 2 et 3 ans.

3) Facteurs déclenchants :

- aucun facteur traumatique, aucune maladie infectieuse, aucune vaccination ne sont signalés dans les jours ou les semaines précédant l'éruption.

- il n'est pas noté de maladie bulleuse dans les antécédents familiaux ou collatéraux de ces malades.

4) L'association avec une maladie générale :

Elle n'est notée chez aucun patient. L'affection survient dans tous les cas chez un enfant jusqu'alors en bonne santé.

II) SIGNES CLINIQUES

1) Dermatologiques :

A- L'éruption bulleuse est dans tous les cas d'apparition brutale, non précédée de signes généraux, ou d'autres manifestations cutanées. Dans un seul cas, elle a été précédée de prurit.

B- Le siège des premières lésions : il est dans 7 cas situé dans la partie céphalique (cuir chevelu, visage, cou), et dans 4 cas situé dans la région génitale et sur les cuisses.

Dans un seul cas, les premières lésions apparaissent au niveau de la muqueuse buccale.

Après un court intervalle libre, l'extension des lésions est rapide. Dans tous les cas, les lésions sont étendues à pratiquement tout le tégument. Mais il existe une prédominance topographique :

- dans tous les cas, est signalée l'atteinte prédominante au niveau de la tête (surtout cuir chevelu, oreilles, région périorale, paupières) et du cou, les extrémités (mains, poignets, chevilles, orteils), enfin la région abdominale basse, les organes génitaux, les plis inguinaux, la face interne des cuisses.

- de façon plus inconstante, les lésions prédominent également dans la région axillaire, le dos, les épaules, et les bras.

- dans 6 cas, l'atteinte des muqueuses bucco-pharyngées est signalée. Le cas n° 7 de BREHM présente une seule érosion de la muqueuse jugale. Le cas n° 16 de J. THIVOLET présente au début de l'affection 3 à 4 érosions sur les muqueuses jugales et palatines, et de nombreuses bulles sur les lèvres, ainsi que le cas n° 12 de CLAYTON. Le malade de MOULIN présente 12 mois après le début de l'affection, une atteinte buccale et labiale importante.

- dans un cas, malade de MOULIN, est signalée une atteinte conjonctivale.

- aucune atteinte des muqueuses génitales n'est rapportée.

C- Le diamètre des bulles est le plus souvent important. BREHM signale dans un cas une taille maximum d'un petit pois, dans l'autre, d'une cerise, dans les cas de BEAN et JORDON, il s'agit de bulles de grande taille, associées à des vésicules. Les patients d'ESTERLY présentent, dans un cas, des bulles de 10 à 30 millimètres de diamètre, dans l'autre cas, des bulles de 2 à 20 millimètres ; le cas n° 10 présente des bulles de grande taille ; le malade de MOULIN a des bulles de 30 millimètres de diamètre, mais la plupart sont inférieures à 10 mm. Le cas n° 16 a des bulles de 5 à 20 mm de diamètre.

D- Elles sont notées tendues dans tous les cas. Aucun des patients ne présente de bulle flasque.

E- Le contenu des bulles, quand il est noté, est le plus souvent clair, rarement hémorragique ou trouble.

F- Les bulles reposent le plus souvent sur peau saine, plus rarement sur une base érythémateuse.

G- Dans tous les cas, elles sont soit isolées, soit groupées en bouquets, dans les zones de prédilection de l'éruption.

H- D'autres lésions sont parfois associées aux bulles :

- . dans les observations d'ESTERLY, des plaques érythémateuses sont notées, à bords polycycliques entourées de bulles disposées en chapelet.

- . chez les patients de MOULIN et THIVOLET, de nombreuses macules pigmentées cicatricielles disposées sur tout le tégument, ainsi que des croutes post-bulleuses.

- . dans notre cas n° 15, on observe au bout d'un an d'évolution, la formation de nombreux microkystes épidermiques post-bulleux et des lésions érythémato-bulleuses prenant un aspect en "cocarde".

- . rarement, il est signalé des lésions papuleuses ou urticariennes, comme dans les cas n° 5, 6 et 7, ainsi que dans le cas n° 15 de MOULIN. Elles sont alors toujours notées bien moins nombreuses que les lésions bulleuses.

I- Au total, l'éruption est donc d'aspect très monomorphe.

J- Le signe de NIKOLSKY n'est jamais signalé.

K- Le prurit est mentionné dans 7 des 16 observations. Il est noté d'intensité modérée dans 3 cas ; dans le cas n° 16, il est important au cours du 1er mois de l'éruption, mais semble s'atténuer notablement par la suite.

2) L'état général :

- Dans l'ensemble, l'atteinte de l'état général n'est pas signalée. Le cas n° 15 de MOULIN est hypotrophique, a maigri de 1,5 kg en 6 mois, mais il rattrape rapidement son retard staturo-pondéral avec l'amélioration cutanée. Tous les enfants sont normothermiques, sauf lors de la surinfection des lésions.

- Dans aucun cas, il n'est signalé de trouble digestif.

III) SIGNES BIOLOGIQUES

- La numération formule sanguine est l'examen le plus souvent mentionné. 4 fois, l'éosinophilie est précisée, 1 taux est normal (inférieur à 3 %), 2 taux sont compris entre 3 et 10 %, 1 seul cas présente des taux compris entre 18 et 20 % d'éosinophiles. Les taux des leucocytes et des neutrophiles sont également dans les limites de la normale.

- La glycémie est précisée 5 fois. Dans tous les cas, elle est comprise entre 0,80 et 1g/litre.

- La vitesse de sédimentation dans tous les cas où elle est précisée est normale.

- Les autres examens standard (urée, prothrombine, ionogrammes sanguins, recherche de sucre et d'albumine urinaires, sérologie syphilitique) sont normaux quand ils sont mentionnés.

- 4 patients ont eu des électrophorèses sériques. L'albumine est augmentée une fois, normale 3 fois. Les gamma 1 et gamma 2 globulines sont augmentées à des taux modérés une fois (cas n° 15), les betaglobulines sont normales 4 fois. Les gammaglobulines sont légèrement élevées une fois (cas n° 16).

- L'immunoélectrophorèse sérique a été pratiquée 3 fois. Elle est normale dans 2 cas. Un patient (cas n° 16) présente une augmentation de l'orosomucoïde et de l'haptoglobine. Le dosage quantitatif des immunoglobulines IgA, IgG, IgM, IgD, IgE a été pratiqué et trouvé normal dans 2 cas.

- Les anticorps antinucléaires et les anticorps anti-réticuline sont absents chez les 4 malades où ils furent recherchés.

- Des examens bactériologiques de liquide de bulle furent pratiqués chez 3 malades. Dans un cas, il était stérile. Dans le cas n° 15, il révélait l'existence de staphylocoque doré, et chez le n° 16 de staphylocoque doré et de streptocoque hémolytique. Chez ces 2 malades, des prélèvements ultérieurs se révélèrent stériles.

- Les examens parasitologiques des selles furent négatifs chez 4 patients.

- Les sérodiagnostics viraux pour les entérovirus et le virus herpès pratiqués une fois (cas n° 15) se révélèrent négatifs.

- Des tests de tolérance cutanée à l'iode furent pratiqués dans 2 cas (n° 7 et 8). L'application d'iodure de potassium de 25 et 50 % sur une superficie de 1 cm² sur un bras provoque dans 1 cas une réaction bulleuse locale et dans l'autre cas elle fut négative.

- Un examen ophtalmologique fut pratiqué deux fois. Chez un patient (cas n° 15, de MOULIN), il faut constaté des lésions cornéennes et en brominoscopie, la présence de vésicules limbiques à chaque oeil. Dans l'autre cas, il était normal.

- Le groupe tissulaire fut recherché deux fois. Dans 1 cas (n° 15) il est du type A1 A2 B18 B27. Dans l'autre (cas n° 16) du type A1 B8 W17.

- Un bilan biologique à la recherche d'un trouble de l'absorption intestinale fut pratiqué chez 4 patients. L'albuminémie, le dosage sanguin de l'acide folique, de la vitamine B 12, du carotène et de la vitamine A, le test au xylose, le dosage quantitatif et qualitatif des graisses dans les selles, se révélèrent normaux dans les 4 cas (cas n° 9 et 11 d'ESTERLY, et n° 16 de THIVOLET, n° 10 de COTTENOT).

IV) BIOPSIE JEJUNALE

Elle fut pratiquée chez trois patients (cas n° 10, 12 et 16). Dans les 3 cas, l'étude anatomopathologique de la muqueuse intestinale ne montre aucune anomalie.

V) ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

A) Histologie :

- Nous soulignons que le plus souvent, les auteurs ne donnent qu'un compte-rendu succinct de leurs constatations histologiques, et que la conclusion de l'examen n'est pas toujours rapportée dans les observations.

- Le prélèvement cutané porte dans tous les cas sur une lésion bulleuse ou vésiculeuse fraîche, après anesthésie locale. Sauf indication de coloration spéciale, les coupes sont colorées par l'hématoxyline éosine.

observations n° 1 - 2 - 3 : de BEAN et JORDON

Dans les trois cas, l'examen histologique montre la présence d'une bulle sous-épidermique. L'auteur ne signale pas la présence de micro-abcès à polynucléaires dans le derme.

observation n° 4 : de MAC GUIRE et NORDLUND

La biopsie cutanée révèle la présence d'une bulle sous-épidermique contenant de nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

observation n° 5 : de JABLONSKA et CHORZELSKI

La biopsie met en évidence une bulle sous-épidermique, sans micro-abcès à polynucléaires dans le derme papillaire.

observations n° 7 - 8 : de BREHM

Chez les deux patients, sur plusieurs biopsies, il existe des bulles sous-épidermiques, contenant des polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles. Dans le derme superficiel, il existe des infiltrats

cellulaires, composés de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Il est noté des microabcès au sommet des papilles dermiques en périphérie des plus grosses bulles.

observation n° 9 : d'ESTERLY

La biopsie cutanée montre la présence d'une bulle sous-épidermique, et d'un infiltrat cellulaire inflammatoire dans le derme, composé de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et de lymphocytes.

observation n° 10

L'examen histologique met en évidence une bulle sous-épidermique. Il est du type pemphigoïde bulleuse.

observation n° 11 : d'ESTERLY

La biopsie d'une bulle récente révèle la présence d'une bulle sous-épidermique avec oedème du derme papillaire adjacent, infiltrat dermique polymorphe de cellules inflammatoires contenant un nombre modéré de polynucléaires éosinophiles.

observation n° 12 : de CLAYTON

Il existe une bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires éosinophiles et quelques polynucléaires neutrophiles. Dans le derme, il est noté un oedème papillaire modéré, quelques microabcès au sommet des papilles et un infiltrat cellulaire polymorphe périvasculaire.

observation n° 13 : de PRYSTOWSKI

L'auteur note la présence d'une bulle sous-épidermique.

observation n° 14 : de MAC GUIRE et NORDLUND

Il est constaté à une première biopsie un aspect de bulle sous-épidermique compatible avec le diagnostic de pemphigoïde bulleuse. De nouvelles biopsies furent pratiquées par la suite : elles montraient un oedème papillaire avec nombreux polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. L'aspect est alors plus proche de celui d'une dermatite herpétiforme.

observation n° 15 : de G. MOULIN

Deux biopsies de bulle récente furent pratiquées :

- la première montre une bulle sous-épidermique de grande taille, contenant de nombreux polynucléaires éosinophiles. Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat cellulaire composé surtout de polynucléaires éosinophiles. Les papilles dermiques voisines ne présentent pas de microabcès à polynucléaires. L'aspect histologique est plutôt en faveur d'une pemphigoïde bulleuse.
- la deuxième biopsie pratiquée 5 mois après la première montre la présence d'une bulle sous-épidermique. Il existe de part et d'autre du décollement bulleux des microabcès à polynucléaires. Le derme sous-jacent est alors peu inflammatoire. L'aspect histologique est assez proche de celui d'une dermatite herpétiforme.

observation n° 16 de J. THIVOLET

La biopsie montre la présence d'une bulle sous-épidermique contenant de nombreux polynucléaires éosinophiles. Il existe un infiltrat dense, à forte proportion d'éosinophiles dans le derme papillaire, ainsi qu'autour des capillaires dermiques. Mais il n'est pas noté de microabcès dans les papilles dermiques. L'aspect histologique est en faveur d'une pemphigoïde bulleuse.

CONCLUSION DE CETTE ETUDE HISTOLOGIQUE

Les malades ont pour point commun de présenter à l'examen histologique une bulle sous-épidermique.

- le contenu de la bulle, quand il est précisé, est composé de fibrine, et de cellules, essentiellement des polynucléaires neutrophiles et surtout des polynucléaires éosinophiles en proportion plus importante (cas n° 7 - 8 - 12 et 16).
- le toit de la bulle constitué par l'épiderme, garde une structure normale.
- l'aspect du derme est très variable suivant les malades, et même chez un même patient, sur les examens histologiques successifs.

. dans 8 cas, il est noté dans le derme superficiel un infiltrat cellulaire important, d'aspect polymorphe composé de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, en proportions variables, de lymphocytes et d'histiocytes. Chez un de ces patients (cas n° 16) l'infiltrat dermique superficiel est très important, touchant égale-

ment le derme moyen, avec une forte proportion de polynucléaires éosinophiles surtout dans la zone immédiatement au dessous de la bulle.

. dans 5 cas, il existe un oedème du derme papillaire avec formation de microabcès à polynucléaires de part et d'autre du décollement bulleux. Chez 2 patients, cet aspect est trouvé alors qu'il n'existait pas sur une première biopsie (cas n° 14 et 15).

. dans 2 cas, il est noté des signes d'inflammation vasculaire avec turgescence des cellules endothéliales et des infiltrats périvasculaires constitués de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles en forte proportion, dont certains sont pycnotiques, et des lymphocytes (cas 12 - 16).

. dans 1 cas (n° 16), les colorations par l'orcéine et le trichrome montrent une destruction de tissu élastique du derme superficiel et moyen, ainsi qu'une disparition du tissu collagène immédiatement au dessous de la bulle. La coloration de la mélanine met en évidence la présence de pigment mélanique intracellulaire dans le derme superficiel et dans les macrophages en périphérie des parois vasculaires.

Nous constatons ainsi que 5 patients présentent un aspect histologique évocateur d'une dermatite herpétiforme avec : microabcès à polynucléaires dans le derme papillaire à la périphérie des lésions avec dans le derme un infiltrat inflammatoire de densité moyenne où prédominent des éosinophiles.

Les autres cas présentent un aspect de bulle sous-épidermique sans microabcès, à polynucléaires dans les papilles dermiques, et un infiltrat cellulaire souvent important dans le derme superficiel constitué de polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles, ainsi que de lymphocytes. L'aspect histologique est alors plus évocateur d'une pemphigoïde bulleuse.

Mais l'on sait que l'aspect histologique de ces deux dermatoses bulleuses est souvent très proche (60).

B) Etude en microscopie électronique :

Une étude ultrastructurale fut pratiquée dans 3 cas de D.B.C.B.E. : chez les 2 patients de BREHM (cas n° 7 et 8) et chez le malade de THIVOLET (cas n° 16).

a - techniques d'étude :

- cas n° 7 et 8 (Dr BREHM, Dr E. PAUL, Dr SCHMITT, Université de GIESSEN).

Il est prélevé des bulles récentes de la taille d'une tête d'épingle. Les tissus sont fixés dans du glutaraldéhyde à 5 %, avec un tampon phosphate pH 7,4 pendant 60 minutes, puis rincés dans un tampon de phosphate-sacharose. Ils sont ensuite traités dans une solution d'acide osmique à 1 % pendant 2 heures, puis séchés dans une solution alcoolique ; ils sont placés dans du Durcupan. Puis coupés en coupe mince avec ultramicrotome OmU3 de REICHERT. Contraste avec du citrate de plomb et de l'uranyl acétate. Photographie par Elmiskop I de SIEMENS. Coloration des demi-couches minces de 1 micron avec du bleu de méthylène-thionine.

- cas n° 16 (Laboratoire d'immunopathologie et de recherche dermatologique, Pr. J. THIVOLET).

Plusieurs prélèvements successifs ont été pratiqués et préparés en vue de l'examen ultrastructural avec la technique suivante : fixation extemporanée avec le glutaraldéhyde à 2 % en tampon cacodylate de sodium, 2 heures à 4°C. Après lavage, les prélèvements sont post-fixés par l'acide osmique à 1 %. Après lavage et deshydratation, les prélèvements sont imprégnés puis inclus dans les résines époxy. Après polymérisation, les blocs obtenus permettent d'obtenir sur ultramicrotome REICHERT des coupes semi-fines de 1 micron colorées au bleu de méthylène Azur 2 et des coupes fines contrastées à l'acétate uranyl citrate de plomb. L'observation est conduite sur un microscope HITACHI HU12 et PHILIPS EM 300.

b - résultats :

1- chez les patients de BREHM : le prélèvement a intéressé la zone péribulleuse. Les éléments pathologiques concernent l'épiderme, la membrane basale et le derme au voisinage de la bulle.

Dans l'épiderme, il existe dans de nombreuses cellules du corps muqueux de Malpighi et de la couche basale, une quantité importante de granulations agglomérées, parfois isolées de 300 Angström de diamètre. De nombreux ribosomes se trouvent dans les cellules basales. On note çà et là, en regard des zones d'atteinte de la membrane basale, des hémidesmosomes. Les lésions les plus importantes concernent la membrane basale. La structure normale y est altérée en certaines portions, et remplacée par un dépôt en bande relativement épais. A un plus fort grossissement, des structures fibrillaires sont visibles.

Dans le derme, on note des cellules d'infiltrat dermique. Elles sont souvent contigües aux dépôts fibrillaires de la zone de la membrane basale. Leur noyau est souvent fortement polylobé. Le cytoplasme est important, avec appareils de Golgi dilatés, un réticulum endoplasmique hérissé de vacuoles et de granulations opaques. Dans la périphérie des cellules, il existe des amas de fibres collagènes éparpillées dans le derme, à côté d'espaces optiquement vides semblant correspondre à de l'œdème.

2- dans notre observation (cas n° 16). L'étude ultrastructurale a porté sur la peau lésionnelle non bulleuse, la zone d'ébauche du décollement et la bulle elle-même avec en particulier le plancher, le plafond et le contenu de la bulle.

1) zone lésionnelle non bulleuse : des modifications peu importantes concernent essentiellement la jonction dermoépidermique. Les cellules basales de l'épiderme montrent un écartement de l'espace intercellulaire avec rupture des desmosomes. La membrane basale présente des replis localisés avec une densification accentuée en regard des hémidesmosomes. On note une certaine raréfaction des fibres de collagène au niveau du derme superficiel sans modification des fibroblastes.

2) zone d'ébauche du décollement : diverses modifications importantes apparaissent. Les cellules basales de l'épiderme présentent un écartement très important de l'espace intercellulaire avec rupture et disparition des desmosomes. Au niveau du pied des cellules basales, on note une disparition des hémidesmosomes, qui s'accompagne de la perte des amas de tonofilaments de kératine normalement ancrés à leur niveau.

Au niveau de la membrane basale, on note un élargissement de la lamina lucida qui va en certains points jusqu'à un décollement très net de la membrane plasmique du kératinocyte. En règle générale, ces

élargissements apparaissent en regard des épaisissements de la membrane basale. Le derme présente les mêmes aspects ultrastructuraux que dans la zone péribulleuse.

3) zone bulleuse proprement dite

. plafond de la bulle et épiderme : le plafond de la bulle est entièrement épidermique, limité par la membrane plasmique des kératinocytes de la couche basale. On doit souligner l'absence totale des hémidesmosomes. En dehors d'une raréfaction des tonofilaments de kératine on ne note pas de modification des organites cytoplasmiques. Le contenu de la bulle : au sein d'un matériel nécrotique microgranuleux, apparaissent un grand nombre de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, accompagnés de quelques lymphocytes et cellules macrophagiques. Le contenu extracellulaire présente des amas fibrillaires denses aux électrons, compatibles avec la fibrine.

- plancher de la bulle : il est limité par la lamina lucida de la membrane basale. Celle-ci montre localement les replis observés en zone péribulleuse, et de plus, des points de rupture irrégulièrement répartis. Sous la lamina densa apparaît une zone de faible épaisseur composée de microfibrilles et de fibres collagènes isolées. Les densifications observées en zone péribulleuse sont ici moins nettes. Au niveau du derme superficiel, apparaît un infiltrat composé de polynucléaires, lymphocytes, macrophages, localisé surtout en zone périvasculaire. Enfin, on note que les mélanocytes restent adhérents à la membrane basale constituant le plancher de la bulle.

C) Conclusion de l'étude ultrastructurale :

- BREHM signale l'importance des modifications de la jonction dermo-épidermique au niveau de la région péribulleuse. Mais il ne précise malheureusement pas l'aspect ultrastructural de la bulle même.

- Dans notre observation, l'étude ultrastructurale montre que la bulle se forme par séparation de la membrane plasmique des cellules basales épidermiques et de la membrane basale dans la zone claire intermédiaire (lamina lucida). La lamina densa reste appliquée sur le derme et constitue le plancher de la bulle. Deux points méritent d'être soulignés :

. la lamina densa sur le plancher de la bulle présente quelques points de rupture,

. surtout, il y a disparition totale des hémidesmosomes et des tonofilaments de kératine correspondant sur la membrane plasmique des cellules basales au niveau du plafond de la bulle.

Nous n'avons pas trouvé les lésions importantes de la membrane basale décrites par BREHM.

VI) ETUDE IMMUNO-HISTOLOGIQUE ET IMMUNO-SEROLOGIQUE :

- La recherche par méthode d'immunofluorescence indirecte des autoanticorps circulants anti-membrane basale et anti-substance intercellulaire épidermique a été faite dans les 16 cas.

- La recherche par la méthode d'immunofluorescence directe des anticorps fixés in situ au niveau de la membrane basale ou dans la substance intercellulaire épidermique a été faite dans les 16 cas.

- La recherche par méthode d'immunopéroxydase en réaction directe et indirecte des immunoglobulines fixées a été faite dans 1 cas (observation n° 16).

1) Techniques d'étude :

Les techniques d'étude ne sont précisées que dans 4 cas.

A) Technique utilisée pour les 2 patients de BREHM :

a- immunofluorescence indirecte : il est utilisé des anti-sérums monospécifiques fluorescents et non fluorescents, de type anti-immunoglobuline G humaine (de lapin), anti-immunoglobuline M humaine (lapin), anti-immunoglobuline A et un anti-sérum fluorescent anti-complément C'3 humain (de cochon), ainsi qu'un anti-sérum fluorescent antigammaglobuline de lapin, et un antisérum fluorescent de lapin anti-gammaglobuline humaine de NORDIC. Le sérum des 2 patients est étudié en dilution de 1/8 à 1/64 en fluorescence indirecte (contrôle par "blocking méthode" et examen de coupe non incubée). L'antigène utilisé est de la lèvre de cochon d'inde.

b- immunofluorescence directe : les biopsies cutanées sont étudiées par la méthode sandwich et par coupes sériées, avec un anti-sérum fluorescent monospécifique. Contrôle avec des anticorps non spé-

cifiques, et avec un antisérum non spécifique non fluorescent. Certains prélèvements furent préparés tout de suite, d'autres furent laissés pendant 2 jours au maximum dans l'azote liquide. Le temps d'incubation et de lavage par les méthodes directe et indirecte fut de 30 minutes.

B) Technique utilisée dans le laboratoire d'immunopathologie du Pr. THIVOLET pour nos 2 observations personnelles (cas n° 15 du Pr. MOULIN et 16 du Pr. THIVOLET.)

a- Immunofluorescence directe et indirecte : les prélèvements cutanés sont effectués sous anesthésie locale en zone périlésionnelle et sur une bulle de 3 millimètres. Après congélation extemporanée dans l'azote liquide, des coupes de 4 microns à congélation sont effectuées sur microtome cryocut. Les coupes sont lavées 30 minutes en PBS à température ambiante, puis incubées 30 minutes à température ambiante avec un sérum antiglobuline humaine couplé à la fluorescéine dilué au 1/80 et préalablement filtré. Sont utilisés des sérums polyspécifiques (anti Ig Totales) et monospécifiques (anti IgM, G, A) et anticomplément. Après lavage prolongé en PBS, les coupes sont montées en glycérine tamponnée, puis observées sur un microscope LEITZ à épi illumination. Les mêmes réactions sont effectuées sur des coupes de peau cliniquement saine.

La recherche des anticorps circulants des malades a été faite sur lèvre de lapin en utilisant comme conjugué celui utilisé pour la réaction directe.

b- Immunopéroxydase (IPo) :

- réaction directe : sur les mêmes coupes sont recherchées les immunoglobulines fixées par la technique suivante : incubation de 30 minutes à température ambiante avec un conjugué anti IgG humaine couplé à la péroxydase, préparé chez le mouton (Institut Pasteur) à la dilution du 1/10. Sont utilisés d'une part un conjugué polyspécifique du type Fab-péroxydase, et d'autre part des conjugués monospécifiques (anti IgG, IgM, IgA). Après lavage en PBS, les coupes sont fixées par le glutaraldéhyde à 2 % en tampon cacodylate de sodium 10 minutes à température ambiante. Après lavage en tampon PBS et tris HCl, l'activité péroxydase est révélée par la méthode de GRAHAM-KERNOVSKY (3 - 3' diamino-benzidine en présence d'eau oxygénée) durant 30 minutes à température ambiante. Après lavage des coupes en tampon tris HCl et montage en glycérine tamponnée, les préparations sont observées sur microscope à lumière blanche.

- réaction indirecte : pour rendre visible la membrane basale au niveau du décollement bulleux, nous avons utilisé un sérum à titre élevé d'un malade présentant une pemphigoïde bulleuse. Dans ce cas, les coupes sont d'abord incubées avec l'antisérum antimembrane basale au 1/50 durant 30 minutes à température ambiante. Après lavage, les anticorps fixés au niveau de la préparation sont recherchés selon la technique décrite pour la méthode directe.

2) Analyse des résultats : TABLEAU n° III

A) La recherche des autoanticorps circulants anti-membrane basale en I.F. indirecte :

Elle est restée négative dans tous les cas. Pour chaque malade, plusieurs recherches ont été effectuées, sans qu'il ne soit précisé le nombre pour la plupart des observations.

- dans le cas n° 15, elle est restée négative lors de 2 examens successifs à 2 mois d'intervalle,
- dans le cas n° 16 : aucun autoanticorps circulant n'a été mis en évidence au cours de 4 prélèvements à 1 mois d'intervalle,
- dans ces 2 cas, la recherche des anticorps circulants anti-substance intercellulaire au cours des mêmes examens est restée négative.

B) La recherche des immunoglobulines fixées in vivo en I.F. directe :

- dans 10 cas, il n'a été mis en évidence aucune immunoglobuline fixée, aussi bien au niveau de la membrane basale qu'au sommet des papilles dermiques. Chez les 3 patients de BEAN et JORDON, il n'a été recherché que l'immunoglobuline G et le complément. Dans les autres cas, les IgA, IgM, IgG et le complément ont été recherchés. MAC GUIRE et NORDLUND ont effectué cet examen sur plusieurs prélèvements cutanés, ainsi que BREHM. ESTERLY a également pratiqué, dans le cas n° 9, plusieurs biopsies, en peau lésionnelle, périlésionnelle et peau normale, pour l'I.F. directe, qui est restée négative pour les conjugués anti IgG, IgM, IgA, IgD, IgE et le complément

- dans 6 cas, la recherche d'immunoglobulines fixées en I.F. directe a été positive :

. il n'existe une fluorescence qu'avec le conjugué anti-IgA dans les 6 cas. La réaction est négative avec les autres conjugués.

Dans une seule observation (PRYSTOWSKI), l'IgA est associée avec du complément C'3.

. le dépôt d'immunoglobuline A est situé à la jonction dermo-épidermique.

. l'aspect du dépôt est particulier : le marquage apparaît très fin et linéaire, avec une fluorescence de faible intensité tout au long de la membrane basale.

. dans tous ces cas, la réaction en I.F. directe est positive en peau lésionnelle bulleuse ou péribulleuse. Une réaction positive en peau cliniquement saine n'est notée que dans une observation (ESTERLY, cas n° 11), associée à une positivité de l'I.F. directe en peau lésionnelle.

. la présence d'immunoglobuline A semble très inconstante : ainsi, dans une de nos observations (patient de THIVOLET, cas n° 16), sur 5 prélèvements cutanés effectués à un mois d'intervalle, seul le dernier examen en zone lésionnelle péribulleuse montre une réaction d'intensité faible et d'aspect linéaire avec le conjugué anti IgA, à la jonction dermo-épidermique. De même, dans le cas n° 15 (cas du Pr. MOULIN) 2 examens en I.F. directe sur trois sont négatifs ; seul le dernier montre un fin dépôt d'IgA linéaire à la jonction dermo-épidermique.

Dans les autres observations, les auteurs ne précisent pas si l'examen en I.F. directe a été positif sur tous les prélèvements successifs.

C) La recherche des immunoglobulines fixées in vivo par méthode d'immunopéroxydase (IPo) :

- la recherche en IPo directe des immunoglobulines soit avec les conjugués monospécifiques, soit avec les conjugués polyspécifiques a toujours été négative, dans le cas n° 16.

- en IPo indirecte, dans la même observation, un marquage de la membrane basale a été obtenu par l'utilisation d'un sérum de pemphigoïde bulleuse de haut titre. Ce marquage existe au niveau de la zone péribulleuse et disparaît au niveau de la bulle, aussi bien au niveau du plafond que du plancher de celle-ci.

Le tableau III résume l'ensemble des résultats immuno-histologiques et immunosérologiques.

CAS	INDIRECTE DES ANTICORPS CIRCULANTS -anti MB	NOMBRE D' EXAMENS	LIEU DES PRELEVEMENTS			RESULTATS	INTENSITE DE LA FLUORESCENCE	ASPECT DU DEPOT
			PEAU SAIN	PEAU LESIONNELLE				
				BULLEUSE	PERIBULLEUSE			
1	négative	plusieurs	?	+	+	négatif	-	-
2	négative	plusieurs	?	+	+	négatif	-	-
3	négative	plusieurs	?	+	+	négatif	-	-
4	négative	plusieurs	?	+	+	négatif	-	-
5	négative	1	+	+	+	négatif	-	-
6	négative	1	+	+	+	négatif	-	-
7	négative	plusieurs	+	+	+	négatif	-	-
8	négative	plusieurs	+	+	+	négatif	-	-
9	négative	plusieurs	+	+	+	négatif	-	-
10	négative	?	?	+	+	négatif	-	-
11	négative	plusieurs	+	+	+	IgA	faible	linéaire
12	négative	?	-	+	+	IgA	faible	linéaire
13	négative	?	-	+	+	IgA+C'3	faible	linéaire
14	négative	?	?	+	+	IgA	faible	linéaire
15	négative	3	+	+	+	IgA (1 fois sur 3 recherches)	faible	linéaire
16	négative	5	+	+	+	IgA (1 fois sur 5 recherches)	faible	linéaire

VII) TRAITEMENT :

Dans les 16 cas étudiés, de nombreux traitements sont essayés.

1) Les sulfamides :

- il s'agit du traitement le plus fréquemment utilisé, puisqu'il a été essayé dans 10 cas.

a- 9 fois les sulfamides sont donnés seuls :

- dans 4 cas, ils sont inefficaces (cas n° 5, 6, 13, 16). Les doses administrées ne sont pas connues dans les deux premiers cas, elles sont de 900 mg par jour de sulfapyridine dans le 3^e cas, de 100 mg par jour de Sultirène dans le 4^e cas.

- 3 patients sont guéris de façon rapide et complète dont 1'un (cas n° 9) en 5 jours de traitement. Le malade de BEAN reçoit 1,2 g/jour de Sulfapyridine (cas n° 3), ceux d'ESTERLY (cas n° 9 et 11) 500 mg/jour de Sulfapyridine.

- dans 2 cas : une amélioration est notée, mais sans guérison complète et définitive. BEAN (cas n° 1) administre la Sulfapyridine à la dose de 1,2 g/jour avec un résultat très incomplet sur les lésions. MAC GUIRE et NORDLUND (cas n° 14), après la Disulone, utilisent la Sulfapyridine à la dose de 200 mg/jour, avec un résultat immédiat favorable mais des poussées bulleuses atténuées se poursuivent pendant les 3 ans d'observation du malade.

b- dans 1 cas (BEAN, cas n° 2) les sulfamides (sulfapyridine à la dose de 1,2 g/jour) sont administrés en association à une brève corticothérapie générale (Triamcinolone en injections intramusculaires à la dose journalière de 5 mg, pendant 4 jours) en traitement d'attaque. Il est noté un résultat favorable sur les lésions sans guérison complète. L'ensemble des résultats de la sulfamidothérapie dans la D.B.C.B.E. est résumé dans le tableau suivant :

Nombre de malades traités par les sulfamides	Echec	Guérison rapide et complète	Amélioration passagère
10	4	3	3

2) Les sulfones :

7 des 16 malades reçoivent des sulfones.

- dans 5 cas, les sulfones sont donnés seuls.

COTTENOT donne de la disulone à la dose de 40 mg/jour à son patient (cas n° 10) avec un excellent résultat immédiat. Mais une rechute modérée des lésions bulleuses survient, n'empêchant pas une vie pratiquement normale. Ce traitement est poursuivi à la même posologie. CLAYTON (cas n° 12) obtient une amélioration incomplète avec la disulone (50 mg/jour), de même que MAC GUIRE et NORDLUND à la même posologie. MOULIN (cas n° 15) après l'échec de la corticothérapie générale prend le relais avec la disulone à la dose de 80 mg/jour. Il note une nette diminution du nombre des lésions et la persistance de quelques poussées bulleuses sur un mode très atténué. Après une diminution de la posologie à 40 mg/jour du fait d'une légère méthémoglobinémie, il augmente la dose de disulone à 120 mg/jour et constate de nouveau une très nette amélioration de l'état cutané et de l'état général.

THIVOLET (cas n° 16) après l'échec de la sulfamidothérapie administre de la disulone à la dose de 50 mg/jour pendant 2 jours, puis 25 mg/jour avec diminution progressive des lésions et une amélioration à 80 % au bout d'un mois de traitement. Mais une rechute importante survient 3 mois après le début du traitement. La posologie est alors augmentée à 50 mg/jour, avec diminution des poussées.

- dans 2 cas, les sulfones sont donnés en association avec une corticothérapie générale. BREHM (cas n° 7 et 8) donne au premier une sulfone (25 mg/jour) et de la Prednisone (20 mg/jour en dose d'attaque) et à l'autre patient une sulfone à la dose de 75 mg/jour et de la prednisone (60 mg/jour). Il note une amélioration transitoire mais avec des rechutes modérées lors de la diminution progressive de la corticothérapie. Néanmoins, ce traitement est poursuivi pendant les 6 mois d'observation des 2 patients, n'empêchant pas l'apparition régulière de nouvelles lésions bulleuses, en nombre modéré.

En résumé, les sulfones administrées sans autre traitement semblent avoir un effet immédiatement favorable. Mais elles ne semblent pas prévenir l'apparition de nouvelles poussées lésionnelles, souvent d'intensité plus modérée que la première. Elles ne permettent pas d'obtenir une guérison rapide, totale et définitive.

3) Le régime sans gluten :

- il est institué une fois, chez le malade de THIVOLET pendant 2 mois, associé à la disulone. Il n'apporte aucune amélioration apparente.

4) La corticothérapie :

- Elle est ordonnée 6 fois, dont 3 fois seule, 2 fois associée aux sulfones, et 1 fois associée à une sulfamidothérapie.

Résultats de la corticothérapie

a - succès : une fois, un patient est nettement amélioré par la corticothérapie (malade de JORDON, cas n° 2). Mais elle est donnée à faible dose et pendant très peu de temps, 4 jours, avec relais par sulfamidothérapie.

b - échecs :

- une fois, la corticothérapie administrée seule et à faible dose amène une amélioration transitoire avec rechute à l'arrêt du traitement (cas n° 3).

- 2 fois, la corticothérapie administrée seule et à haute dose (cas n° 14 et 15) n'empêche pas des poussées bulleuses très importantes, pratiquement généralisées lors de la réduction de la posologie.

- 2 fois, chez les patients de BREHM (cas n° 7 et 8), la corticothérapie associée aux sulfones après une amélioration transitoire, n'empêche pas de nouvelles poussées.

c - posologie du traitement :

- une fois, on ne peut la préciser (BEAN, cas n° 3), mais elle est dite à dose faible.

- dans le cas n° 15 (Pr. MOULIN), la corticothérapie est administrée à la dose de 3 mg/kg/jour sous forme de CELESTENE, puis PREDNISONNE per os. Elle est diminuée progressivement, puis arrêtée après 8 mois de traitement.

- dans le cas n° 14, la PREDNISONNE en début de traitement est donnée à la dose de 40 mg/jour, associée à l'ACTH en I.M. (20 U/semaine). La corticothérapie est diminuée progressivement, puis arrêtée au bout de 16 mois.

- BREHM (cas n° 7 et 8) utilise la PREDNISONNE à la dose de 20 mg/jour et de 60 mg/jour au début pour ses 2 patients, associée à la Sulfone, avec réduction progressive sur un an.

- BEAN (cas n° 3) administre pendant 4 jours à son patient de la TRIAMCINOLONE en I.M. à la dose de 5 mg/jour.

d - complications de la corticothérapie :

- un patient (n° 14) présente des complications graves après un an de corticothérapie : faciès cushingoïde avec acnée cortisonique, hypertension artérielle (140/100), âge osseux retardé. Retard de croissance.

- un patient (MOULIN n° 15) présente un faciès cushingoïde, et une surinfection répétée des lésions cutanées, un arrêt de la croissance.

5) Abstention thérapeutique :

PRYSTOWSKI, après l'échec de la sulfamidothérapie ne donne aucune thérapeutique lors des rechutes. Des rémissions spontanées pendant plusieurs semaines sont alors notées.

6) En conclusion :

- aucun traitement ne donne de résultats très favorables dans tous les cas, puisque les sulfamides, s'ils ont permis une guérison rapide et complète dans 3 cas, n'ont donné qu'une amélioration passagère ou ont été totalement inefficaces dans 7 cas.

- les sulfones n'ont jamais guéri de façon complète et durable les patients. S'il est noté dans tous les cas une amélioration lente en début de traitement, des rechutes importantes surviennent toujours en un laps de temps plus ou moins long : 3 mois après le début du traitement pour le malade de THIVOLET (cas n° 16) et 2 mois pour le malade de MOULIN (cas n° 15).

Ces résultats transitoirement favorables peuvent n'être qu'une coïncidence, étant donné le caractère évolutif propre à la maladie.

- La corticothérapie générale donnée au long cours et à dose importante semble avoir un effet défavorable sur l'évolution de la maladie, en dehors des complications générales liées à ce traitement. Dans tous ces cas, des poussées bulleuses importantes sont notées lors de la réduction de la posologie. En dehors même des poussées, les patients conservent en permanence des lésions nombreuses et étendues.

- le régime sans gluten semble inefficace.

VIII) EVOLUTION

En dehors des cas guéris complètement par la sulfamidothérapie, l'évolution propre de l'affection est chronique, faite de rémissions pendant lesquelles le patient ne présente aucune lésion cutanée, ou en petit nombre (3 à 4 bulles par jour), et de rechutes plus ou moins importantes au niveau des zones de prédilection. La survenue des poussées est imprévisible et aucun facteur déclenchant n'est mis en évidence.

- La durée de la poussée est variable, de 10 à 15 jours, dans les cas n° 15 et 16, et elle s'atténue spontanément sans que soit modifiée la thérapeutique.

- L'intervalle de temps entre les poussées est également très variable, de 1 à 3 mois dans les cas n° 15 et 16.

- Au fur et à mesure de l'évolution, les rechutes deviennent moins fréquentes et moins importantes, et les périodes de rémission plus longues, comme il l'est noté par PRYSTOWSKI et BEAN, et par MOULIN et THIVOLET (cas n° 15 et 16) après un an d'évolution.

→ BEAN note pour ses patients que l'affection guérit spontanément en 2 à 3 ans. Les autres observations ont été décrites trop récemment pour pouvoir juger objectivement de l'évolution à long terme. Nos deux cas personnels sont suivis depuis 1 an et bien qu'une amélioration importante soit notée, ils ne sont pas encore indemnes de toute lésion.

CHAPITRE V

DISCUSSION DE LA PLACE NOSOLOGIQUE DE LA DERMATOSE BULLEUSE CHRONIQUE BENIGNE

Dans le chapitre II, nous avons brièvement rappelé les caractères des maladies bulleuses chroniques non héréditaires de l'enfant. La classification établie par BEAN et JORDON en 1971 permet d'après l'aspect clinique et l'évolution, les examens histologiques et au besoin immunologiques, de distinguer ces affections et en particulier la D.B.C.B.E. des autres maladies bulleuses de l'enfant.

La place nosologique de la D.B.C.B.E. se discute essentiellement dans le cadre des maladies bulleuses chroniques non héréditaires de l'enfant, donc le pemphigus et surtout la dermatite herpétiforme et la pemphigoïde bulleuse.

A) EN EFFET, LA D.B.C.B.E. SE DISTINGUE FACILEMENT DES AUTRES MALADIES BULLEUSES INFANTILES, par ses critères cliniques et histologiques et au besoin immunologiques.

1) LES MALADIES BULLEUSES AIGUES DE L'ENFANT :

- l'eczéma de contact, l'impétigo bulleux, les toxidermies bulleuses, le syndrome de Lyell ne posent pas de problème de diagnostic compte tenu des conditions de survenue, de l'aspect clinique et de leur évolution.

- l'érythème polymorphe peut être discuté sur l'aspect et la topographie des lésions. TOLMAN (87) avait noté l'analogie clinique de certaines formes de maladies de DUHRING-BROCQ avec l'érythème polymorphe bulleux. Mais l'atteinte modérée et peu fréquente des muqueuses dans la D.B.C.B.E., et surtout son évolution différente, et son aspect histologique permettent de la distinguer de cette affection.

2) LES MALADIES BULLEUSES INFANTILES CHRONIQUES A CARACTERE HEREDITAIRE :

- épidermolyse bulleuse,
- érythrodermie ichtyosiforme bulleuse,

- incontinentia pigmenti,

Ces affections présentent en plus des lésions bulleuses d'autres signes cutanés évocateurs, un début très précoce, et souvent une notion d'atteinte familiale.

B) DANS LE CADRE DES MALADIES BULLEUSES CHRONIQUES NON HEREDITAIRES DE L'ENFANT

1) La D.B.C.B.E. se distingue facilement du pemphigus chez l'enfant :

Le pemphigus vulgaire ou foliacé est diagnostiqué sur les seuls caractères cliniques et histologiques dans la plupart des cas.

La constatation en I.F. directe et indirecte d'auto-anticorps IgG fixés et circulants anti-substance intercellulaire est un facteur de quasi-certitude pour le diagnostic.

2) La discussion porte essentiellement sur la place nosologique de la D.B.C.B.E. par rapport à la dermatite herpétiforme et la pemphigoïde bulleuse.

1 - PAR RAPPORT A LA D.H.

a- étiologie :

- l'âge de début :

. l'âge moyen des malades dans la D.B.C.B.E. se situe entre 2 et 3 ans. Dans 85 % des cas publiés, les premières lésions apparaissent avant l'âge de 5 ans. La D.B.C.B.E. est donc une maladie survenant chez le très jeune enfant.

. la D.H. apparaît habituellement à un âge plus tardif. KIM et WINKELMANN (49) en 1961 ont étudié les antécédents de 27 adultes présentant une D.H. cliniquement typique, ayant débuté dans l'enfance. 96 % de ces patients (26/27 cas) ont commencé leur affection après l'âge de 5 ans. Parmi ceux-ci, 67 % (18 cas/27) ont vu apparaître les premières lésions après l'âge de 10 ans, et 8 cas sur 27 à l'âge de 14 ans. La moyenne d'âge de début était de 10 - 11 ans. Donc, la D.B.C.B.E. apparaît un peu plus tôt que la D.H.

- facteurs déclenchant ou favorisant :

Dans la D.H. comme dans la D.B.C.B.E., aucun facteur déclenchant ou favorisant n'a pu être mis en évidence. BOWEN en 1901 et 1905 (7, 8) au cours de l'étude de 15 cas de dermatose bulleuse chronique qu'il classait comme D.H., signalait que dans certains cas une vaccination pouvait être une cause déclenchante. Nous n'avons rien noté de semblable dans notre série.

- association avec une atteinte digestive :

. dans la D.H. : pour beaucoup d'auteurs, en particulier FRY et SEAH (26, 80), l'atteinte digestive avec syndrome de malabsorption, objectivée cliniquement, biologiquement et surtout histologiquement par la biopsie jéjunale, constitue un critère majeur du diagnostic de la D.H. chez l'adulte, au même titre que les critères immunologiques et thérapeutiques de guérison par les sulfamides et les sulfones.

Chez l'enfant on connaît mal la fréquence et la sévérité de l'entéropathie de la D.H., étant donné le peu de cas rapportés, et le caractère souvent incomplet du bilan digestif. FEUERMAN (23) chez deux enfants présentant une D.H. avec étude en I.F. confirmative, constata des valeurs anormalement basses du test au xylose, mais il ne fut pas pratiqué de biopsie jéjunale. WARNER (92) étudia 12 enfants présentant un tableau clinique évocateur de D.H. Les études en I.F. de la peau et du sérum ne furent pas pratiquées. Les biopsies jéjunales de ces enfants montrèrent une atrophie villositaire. Cependant, l'auteur souligna la fréquence des parasitoses intestinales et la malnutrition chronique de ces enfants jamaïquains, et il ne pouvait exclure que ces facteurs ne puissent être responsables de l'atteinte intestinale.

MEENAN et CAHALANE (57) publièrent le cas d'un enfant présentant une dermatose bulleuse chronique, qu'ils classèrent cliniquement comme une P.B. Il présentait un syndrome de malabsorption et une atrophie villositaire. Cependant, aucune étude en I.F. ne fut pratiquée.

AGACHE et coll. (52), dans une observation de D.H. chez un enfant typique sur le plan clinique, histologique et immunologique, constatèrent lors de la biopsie jéjunale une atrophie villositaire nette, avec infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion et présence d'IgA en dépôt granuleux et de C3 à l'examen en I.F. de la muqueuse digestive. L'éruption fut guérie par le régime sans gluten seul.

CHORZELSKI et JABLONSKA (15) étudient 7 cas de maladie de Duhring-Brocq chez des enfants. Ils distinguèrent 2 groupes distincts suivant les critères cliniques, histologiques, la réponse au traitement par les sulfamides, et le caractère des dépôts en I.F.

. le premier groupe (2 cas) correspondait strictement, suivant ces critères à la D.H. de l'adulte. Ils présentaient tous deux une atrophie villositaire intestinale.

. le deuxième groupe (5 cas) correspondait suivant ces mêmes critères soit à des cas de P.B., soit à des formes mixtes avec caractères combinés de D.H. et P.B. et dépôts d'IgA + IgG en I.F. directe.

Ce 2ème groupe ne présentait aucun signe d'entéropathie lors des biopsies intestinales. Cette étude, bien qu'elle repose sur peu de cas, retrouve donc chez l'enfant les conclusions de FRY et SEAH. Elle confirme la notion d'atteinte digestive dans la D.H. infantile, et sa valeur dans le diagnostic.

. dans la D.B.C.B.E. : il n'existe aucun signe clinique et biologique en faveur d'un syndrome de malabsorption. Les biopsies jéjunales pratiquées dans 3 cas sont normales, confirmant l'absence d'entéropathie.

b- sur le plan clinique :

. la D.H. de l'enfant est identique cliniquement à celle de l'adulte, sous forme d'une éruption très prurigineuse, d'aspect polymorphe, avec des lésions exceptionnellement bulleuses (2, 5, 36), mais le plus souvent érythémato-urticariennes, vésiculeuses, papuleuses, avec de nombreuses excoriations, disposées de façon symétrique. Les lésions siègent essentiellement sur les genoux, les coudes, les fesses, le cuir chevelu, les régions scapulaires. L'atteinte des muqueuses n'est pas signalée chez l'enfant.

. la D.B.C.B.E. présente des lésions dont l'aspect et la topographie sont très différents de la D.H. Les lésions cutanées sont essentiellement vésiculo-bulleuses, en peau saine ou sur une base érythémateuse. Les bulles sont de grande taille, généralisées, avec une prédilection topographique bien différente de la D.H. Des lésions papuleuses ou urticariennes sont parfois notées, mais en petit nombre, et apparaissant tardivement au cours de l'évolution. Les lésions muqueuses sont assez fréquentes. Le prurit est très inconstant et d'intensité modérée.

c- sur le plan histologique :

La D.B.C.B.E. présente un point commun avec la D.H. : la présence d'une bulle sous-épidermique, et de façon inconstante des signes histologiques considérés comme des éléments dont la présence à distance de la bulle s'inscrit en faveur du diagnostic de D.H. :

- des microabcès à polynucléaires éosinophiles au sommet des papilles,
- un infiltrat dermique,
- un pourcentage élevé d'éosinophiles dans l'infiltrat, avec nucléoclasie,
- un oedème du derme papillaire,
- un dépôt de fibrine.

L'atteinte des tissus collagène et élastique dans le derme superficiel et moyen objectivée par les colorations spéciales à l'orcéine et au trichrome, est également observée dans la D.H.

En conclusion, la D.B.C.B.E. peut donc présenter un aspect histologique très proche de celui de la dermatite herpétiforme (et de celui de la pemphigoïde bulleuse : nous préciserons ce fait lors du chapitre consacré au diagnostic histologique de la D.B.C.B.E. avec la P.B.).

Le problème se complique encore du fait de la difficulté de trancher entre D.H. et P.B. sur des biopsies cutanées sans étude en immunofluorescence. MOULIN et collaborateurs (59) ont bien souligné cette difficulté lors d'une confrontation histologique et clinico-immunologique dans 40 cas de "Maladie de DUHRING-BROCQ".

d- les examens biologiques :

- dans la D.B.C.B.E., ils ne présentent aucune anomalie particulière. Il n'a pas été mis en évidence d'immuns complexes circulants, d'anticorps anti-tissu, ou de déficit en IgM, qui ont été parfois signalés dans la D.H. (40, 78).

- il est à noter également l'absence d'anticorps anti-réticuline, qui existent selon SEAH (77) dans 25 % des cas de D.H. chez l'adulte.

- enfin, on ne peut tirer de conclusion significative de l'étude du groupe tissulaire dans la D.B.C.B.E. puisqu'elle n'a porté que sur 2 cas. Le patient de THIVOLET appartient au groupe HLA B8, qui est rencontré dans 80 % des cas de D.H. avec maladie coeliaque chez l'adulte. Mais le cas de MOULIN ne présente pas ce groupe tissulaire.

e- les examens immunohistologiques et immunosérologiques :

- La recherche des anticorps circulants anti-membrane basale par l'I.F indirecte est négative dans la D.B.C.B.E. comme dans la D.H.

- Les résultats de l'I.F directe :

. dans la D.H. : les dépôts d'IgA à la jonction dermo-épidermique sont mis en évidence par l'I.F directe dans tous les cas de D.H. Ils sont d'aspect granuleux, et situés sous la membrane basale au sommet des papilles dermiques, comme l'a confirmé le marquage ultrastructural en immunopéroxydase (84). Ils sont trouvés en peau cliniquement saine ou périlésionnelle, et absents en peau lésionnelle.

L'aspect linéaire du dépôt d'IgA, le long de la membrane basale a été signalé dans la D.H. Il a été noté en particulier par CHORZELSKI et coll. (14) en 1971, mais non trouvé par HOLUBAR (34) et VAN DER MEER en 1972. SEAH et FRY (80) après étude de 78 cas de D.H., trouvent 12 % de cas présentant un dépôt d'IgA d'aspect linéaire (8 cas sur 9 : IgA seule, 1 cas : IgA + IgG). JABLONSKA et coll. (36) publient un cas de D.H. typique chez l'enfant présentant en I.F. directe un dépôt important d'IgA, très faible d'IgG, d'aspect linéaire.

Mais tous ces cas, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, présentent un tableau typique de D.H., aussi bien sur le plan clinique qu'histologique, guérie par les sulfones, et rechutant à l'arrêt de celles-ci. Sur le plan immunologique, les dépôts d'IgA linéaire sont abondants (notés IgA +++) trouvés en peau cliniquement saine. Enfin ces dépôts d'IgA sont constants, présents le plus souvent dès la première biopsie pour I.F, et toujours au maximum lors de la 2ème. Dans l'étude de SEAH et FRY (80), deux patients sur 78 seulement présentaient une I.F directe négative à la première biopsie, mais elle était positive lors d'une seconde biopsie.

. dans la D.B.C.B.E. : les examens en I.F. directe ne mettent en évidence aucune Ig fixée in situ dans 10 cas sur 16, aussi bien le long de la membrane basale, qu'au sommet des papilles dermiques.

Il existe dans 6 cas des Ig fixées le long de la membrane basale, de type IgA, une fois associée à du complément C'3. Ce dépôt d'IgA est situé à la jonction dermo-épidermique. Le marquage apparaît très fin, d'aspect linéaire, continu, avec une fluorescence très faible. Il est trouvé en peau lésionnelle, et absent en peau cliniquement saine, sauf dans un cas.

Enfin, ce dépôt d'IgA est inconstant, puisqu'il est absent dans 60 % des cas de notre étude, où il n'est mis en évidence qu'une seule fois après plusieurs examens successifs (chez le patient de MOULIN, une fois sur 3, chez celui de THIVOLET, une fois sur 5 examens).

Les dépôts d'IgA dans la D.B.C.B.E. sont donc quantitative-ment et morphologiquement différents de ceux observés dans la D.H. L'absence de dépôt d'immunoglobuline en I.F. directe, ou la présence très inconstante d'IgA linéaire, ainsi que la faible quantité du dépôt d'IgA, semblent particulières à cette forme de dermatose bulleuse infantile, à moins qu'il ne s'agisse d'un artéfact. Comme le souligne J. THIVOLET et coll. (40), le marquage immunologique doit être recherché dans des conditions techniques très strictes. Celles-ci incluent une dilution optimale du conjugué, une spécificité très étroite du sérum considéré dans ce conjugué, et une répétition des examens. Les contrôles négatifs sur peau saine sont indispensables.

- les résultats en immunopéroxydase directe (IPo) :

La recherche des immunoglobulines fixées in situ par méthode en IPo directe a été pratiquée dans un cas de D.B.C.B.E. Elle est restée négative alors qu'elle a été positive dans les cas de D.H. où elle a été pratiquée.

Mais cette recherche par IPo sur prélèvement cutané et en réaction directe est, d'après THIVOLET et coll. (77) relativement moins sensible, ou plus difficile à lire, dans les cas de dépôts peu importants d'immunoglobulines, que l'immunofluorescence.

Ceci peut expliquer la négativité de cet examen. Mais ce résultat négatif est un argument pour l'hypothèse que les réactions faiblement positives en I.F. dans certains cas de D.B.C.B.E. soient le fait d'une fixation non spécifique d'IgA, donc d'un artéfact.

f- les résultats en microscopie électronique (M.E.) :

. dans la D.H. : comme l'ont montré JAKUBOWICZ (41) et RODRIGO (75) dans leur étude ultrastructurale du lieu de formation du décollement dans la D.H., la bulle se forme au niveau du derme superficiel, et la lamina densa de la membrane basale est repoussée au dessus du plafond de la bulle.

Ces constatations faites en M.E. standart ont été complétées par des études récentes utilisant un immuno-marquage à la peroxydase en microscopie électronique (87). Celles-ci montrent que le site du dépôt des IgA se trouve dans la partie superficielle du derme papillaire, associé aux faisceaux microfibrillaires de collagène et du tissu élastique, à distance de la membrane basale.

Il existe donc une correspondance étroite entre le lieu de formation de la bulle et le site du dépôt des IgA, qui sont tous deux dans le derme superficiel.

. dans la D.B.C.B.E. : notre étude ultrastructurale dans le cas n° 16 montre que le clivage a lieu au niveau de la lamina lucida :

- le plafond de la bulle est donc constitué par la membrane plasmatiche des kératinocytes de la couche basale,
- le plancher de la bulle est formé par la lamina densa de la membrane basale.

Ainsi, l'aspect ultrastructural de la D.B.C.B.E. est très différent de celui de la D.H., puisque la bulle est située au dessus de la membrane basale dans la D.B.C.B.E., et au dessous de celle-ci dans la D.H.

g- sur le plan thérapeutique :

. dans la D.H., l'action thérapeutique des sulfamides et surtout des sulfones est favorable de façon rapide et totale, constituant pour certains auteurs un critère diagnostique. Dans la D.B.C.B.E. par contre, l'effet de ces médicaments est très inconstant : les sulfamides ont pu permettre une guérison rapide et définitive dans quelques cas ; les sulfones ne semblent pas avoir une action favorable nette sur l'affection.

Le régime sans gluten, dans le cas de D.B.C.B.E. où il a été appliqué, n'a eu aucun effet objectif sur l'éruption. Ce résultat est prévisible, étant donné l'absence d'entéropathie dans la D.B.C.B.E.

Ainsi, la D.H. et la D.B.C.B.E. réagissent de façon très différente au traitement par les sulfamides ou les sulfones.

2 - PLACE NOSOLOGIQUE DE LA D.B.C.B.E. PAR RAPPORT A LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE DE L'ENFANT :

a- étiologie :

- âge de début :

La D.B.C.B.E. apparaît sensiblement au même âge que la P.B. chez l'enfant, dont l'âge de début se situe en moyenne autour de 6 ans dans les cas publiés.

- fréquence :

Les deux affections sont très rares, puisque 16 cas de P.B. et 16 cas de D.B.C.B.E. seulement ont été publiés depuis l'utilisation de l'I.F. comme moyen de diagnostic, donc depuis 7 ans. Mais parmi les maladies bulleuses chroniques infantiles, elles apparaissent comme probablement les plus fréquentes. Ce fait est surtout valable pour la D.B.C.B.E. qui est paradoxalement la moins bien étudiée du fait de l'imprécision de sa place nosologique et de la disponibilité récente des tests d'immunofluorescence comme moyen de diagnostic.

- associations morbides :

- tous les cas de D.B.C.B.E. sont décrits chez des enfants jusqu'alors en excellente santé. Aucune association avec une maladie générale n'a été notée avant ou au cours de l'évolution de la maladie.

- dans la P.B. : l'association avec une maladie générale (néoplasme viscéral, dysglobulinémie, hémopathie) a été rapportée par de nombreux auteurs, essentiellement chez l'adulte.

Chez l'enfant, cette association a été notée dans 3 cas : un cas associé avec une rectocolite hémorragique (3), un autre présentant un lupus érythémateux aigu disséminé (32), enfin, un cas de P.B. associée avec une glomérulonéphrite membraneuse (19).

b- signes cliniques :

- les lésions cutanées et muqueuses décrites dans la D.B.C.B.E. sont très proches de celles de la P.B. chez l'enfant, aussi bien par leur aspect, que par la topographie. Dans les deux affections :

- . les lésions sont vésiculo-bulleuses, d'aspect monomorphe, avec bulles de grande taille, tendues, à contenu clair, pratiquement généralisées.

- . les zones de prédilection sont assez semblables : visage, région génitale, face interne des cuisses, pieds et mains.

- + l'atteinte des coudes, des genoux, des épaules et des fesses serait plus souvent notée dans la P.B., alors que l'atteinte des extrémités est très fréquentes, et importante dans la D.B.C.B.E.

- + l'atteinte de la muqueuse buccale est notée dans le tiers des cas dans les deux affections.

- . le prurit est très inconstant, et d'importance modérée aussi bien dans la P.B. que dans la D.B.C.B.E.

- . l'état général est conservé dans les deux maladies.

- . les modes évolutifs sont également très proches, faits de rémissions, et de poussées lésionnelles. L'évolution à long terme des deux affections est mal connue. Mais une amélioration, ou parfois une guérison a été notée (4, 5) après 2 à 3 ans d'évolution dans certains cas de D.B.C.B.E., alors que l'évolution de la P.B. serait plus longue chez l'enfant (5).

c- signes histologiques :

Il est noté dans la P.B. comme dans la D.B.C.B.E. la présence d'une bulle inflammatoire sous épidermique, le plus souvent sans microabcès

à polynucléaires éosinophiles dans les papilles dermiques voisines, et dans le derme un infiltrat cellulaire important peut être observé, composé de polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles et de lymphocytes.

Mais nous avons déjà discuté dans le diagnostic avec la D.H. l'impossibilité de différencier histologiquement la D.B.C.B.E. de la D.H. et de la P.B., comme de différencier la P.B. de la D.H.

d- les examens immunohistologiques et immunosérologiques :

Ils permettent de différencier la D.B.C.B.E. de la P.B. chez l'enfant. En effet :

- l'immunofluorescence indirecte :

. dans la D.B.C.B.E. : elle ne met pas en évidence d'anticorps circulants anti-membrane basale, après plusieurs recherches successives dans tous les cas de notre étude.

. au contraire, dans la P.B., il est noté des anticorps circulants anti-membrane basale dans environ 75 % des cas chez l'adulte (14, 88), et dans un pourcentage de cas également élevé chez l'enfant (55 % des cas publiés).

- l'immunofluorescence directe :

. dans la P.B., les examens en I.F. directe sont trouvés positifs dans 100 % des cas (88, 89). Ils mettent en évidence un dépôt en ligne continue le long de la membrane basale. Mais il s'agit d'une IgG, le plus souvent isolée, ou parfois associée à du complément C'3, du fibrinogène, des IgM ou IgA (88).

. l'aspect histoimmunologique est donc bien différent de celui de la D.B.C.B.E., dans laquelle l'I.F. directe est soit négative à plusieurs examens, ou met en évidence une IgA isolée ou associée à du complément C'3.

e- l'examen en microscopie électronique :

Les constatations ultrastructurales rapportées dans une de nos observations de D.B.C.B.E. peuvent être rapprochées des aspects décrits dans la pemphigoïde bulleuse.

Le point commun essentiel avec la P.B. concerne le mécanisme de formation de la bulle, et ainsi la situation de la bulle par rapport à la membrane basale.

. dans la P.B. : l'étude ultrastructurale de la P.B. a été pratiquée par de nombreux auteurs, en particulier KOBAYASI (50), BRAUN-FALCO et RUPEC (9), JAKUBOWICZ et collaborateurs (41). Leurs conclusions se rejoignent :

- la bulle se forme par séparation de la membrane plasmique des cellules basales épidermiques, et de la membrane basale dans la zone claire intermédiaire (lamina lucida).
- au niveau de la membrane plasmique des cellules basales décollées, la M.E. standard montre la persistance de certains hémidesmosomes et des filaments d'ancrage.
- la lamina densa reste appliquée sur le derme et constitue le plancher de la bulle. Sa continuité est préservée.
- les altérations du derme sont peu importantes, consistant essentiellement en un oedème modéré, responsable d'un écartement des fibres de collagène.

. dans la D.B.C.B.E. : notre unique étude ultrastructurale montre que le clivage a lieu, comme dans la P.B., au niveau de la lamina lucida; ainsi, le plafond de la bulle est constitué par la membrane plasmique des kératinocytes de la couche basale, et le plancher de la bulle est formé par la lamina densa de la membrane basale. Les altérations du derme sont également discrètes.

Mais deux différences importantes avec la P.B. doivent être soulignées :

- la lamina densa sur le plancher de la bulle présente quelques points de rupture,
- surtout, il y a disparition totale des hémidesmosomes et des tonofilaments de kératine correspondant sur la membrane plasmique des cellules basales au niveau du plafond de la bulle.

Cette dernière constatation explique qu'un sérum de pemphigoïde bulleuse anti-membrane basale ne donne aucune coloration positive au niveau de la bulle dans la D.B.C.B.E. On sait en effet (77) que la fixation des anticorps anti-membrane basale contrôlée par immunomarquage à la peroxydase en microscopie électronique se fait sur les hémidesmosomes des cellules basales.

f- les résultats thérapeutiques :

Ils sont très différents dans les deux maladies :

la P.B. chez l'enfant est contrôlée par des doses élevées de corticostéroïdes généraux, alors que ceux ci ont un effet nul dans la D.B.C.B.E.

CONCLUSIONS

L'étude de deux observations personnelles inédites (service du Pr. MOULIN et service du Pr. THIVOLET) et de quatorze observations de la littérature répondant aux critères de la DERMATOSE BULLEUSE CHRONIQUE BENIGNE DE L'ENFANT (BEAN et JORDON, 1970) permet de conclure que :

1) La DERMATOSE BULLEUSE CHRONIQUE BENIGNE DE L'ENFANT est une affection rare, observée chez l'enfant entre deux et cinq ans, sans facteur étiologique particulier, sans entéropathie associée.

2) Elle réalise un tableau de dermatose bulleuse proche, cliniquement et histologiquement, de la pemphigoïde bulleuse.

3) Au point de vue immunologique, elle ne comporte pas d'anticorps circulants. Les études de la peau en immunofluorescence directe sont le plus souvent négatives, mais dans six cas, des recherches répétées ont découvert, de façon inconstante, le long de la membrane basale, un dépôt linéaire d'IgA, dont la signification est discutée.

4) Cette affection semble présenter un caractère autonome, distinct de la pemphigoïde bulleuse et de la dermatite herpétiforme.

5) La cortisone et les sulfones ont peu d'effet sur cette dermatose bulleuse dont l'évolution est le plus souvent lentement régressive en quelques années. La rareté de cette affection et le caractère récent de sa description ne permettent pas d'établir son pronostic à long terme.

Vu , le Directeur de l'U.E.R.
Sud - Ouest

Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse
Professeur G.MOULIN

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 18 Novembre 1977

Le Président de l'Université Claude - Bernard

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACKERMAN A.B., TOLMAN M.M.
Papular dermatitis herpetiformis in childhood.
Arch. Derm., 1969, 100, 286-290.
- 2 - ALEXANDER J.O.
Dermatitis herpetiformis.
Volume 4 in the series : major problems in dermatology,
1975, by W.B. SAUNDERS COMPAGNY L.T.D. EDINBURGH.
- 3 - BEAN S.F., GOOD R.A., WINDHORST D.B.
Juvenil pemphigoïd in an II year old boy.
Arch. Derm., 1970, 102, 205-208.
- 4 - BEAN S.F., JORDON R.E.
Chronic non hereditary blistering disease in children.
Arch. Derm., 1974, 110, 941-944.
- 5 - BEAN S.F., JORDON R.E., WINKELMANN R.K.
Chronic non hereditary blistering disease in children.
Am. J. Child., 1971, 122, 137-141.
- 6 - BERLIN C.
Dermatitis herpetiformis in children.
Br. J. Derm., 1952, 64, 287-290.
- 7 - BOWEN J.T.
Six cases of bullous dermatitis following vaccination and
ressembling dermatitis herpetiformis.
J. Cutan. Dis., 1901, 19, 401-423.
- 8 - BOWEN J.T.
Dermatitis herpetiformis in children.
J. Cutan. Dis., 1905, 23, 381-401.
- 9 - BRAUN-FALCO O., RUPEC M.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Dynamik der
Blasenbildung bei bullösen Pemphigoïd.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1967, 230, 1-12.

- 10 - BREHM K., PAUL E., SCHMITT H.
Zur nosologischen Stellung der bullösen Variante der
Dermatitis herpetiformis dühring des Kindes.
Hautarzt., 1974, 25/8, 379-384.
- 11 - CASTROW F.F., CHERNOSKY M.E.
Dermatitis herpetiformis in an infant.
Arch. Derm., 1970, 101/5, 591-593.
- 12 - CANIZARES O., GAMSJAGER D.C.
Pemphigus vulgaris.
Arch. Derm., 1956, 73, 619-621.
- 13 - CATTEL A., WADDINGTON E.
Juvenil pemphigoid.
Br. J. Derm., 1973, 89, 88-91 (supplement n° 9).
- 14 - CHORZELSKI T.P., BEUTNER E.H., JABLONSKA S., BLASZCZYK M.,
TRIFTSHAUSER C.
Immunofluorescence studies in the diagnosis of dermatitis
herpetiformis and its differenciatio from bullous pemphigoid.
J. Invest. Derm., 1971, 56, 373-380.
- 15 - CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BEUTNER E., MACIEJOWSKA E.
Juvenile dermatitis herpetiformis versus "Benign chronic
bullous dermatosis of childhood". Are these immunologic
diseases ?
J. Invest. Derm., 1975, 65, 447-450.
- 16 - CLAYTON R.
Juvenil bullous disease.
Pro. Roy. Soc. Med., 1976, 69, n° 4, 312-313.
- 17 - CORMANE R.H.
Immunofluorescent studies of the skin in lupus erythematosus
and other diseases.
Pathologie Europaea., 1967, 2, 170.

- 18 - COTTENOT F., BOURGEOIS C.
Dermatose bulleuse chronique de l'enfant.
Journées dermatologiques de Paris, 9 et 10 mars 1977,
Réunion de la Société Française de Dermatologie, 65-66.

- 19 - ESTERLY N.B., GOTOFF S.P., LOLEKHA S.
Bullous pemphigoid and membranous glomerular nephropathy
in a child.
J. Pediatr., 1973, 83, 466-468.

- 20 - ESTERLY N.B.
Chronic blistering diseases in children.
Derm. Digest., 1975, 14, 14-22.

- 21 - ESTERLY N.B., FUREY N.L., KIRSCHNER B.S., KRETSCHMER R.R.,
SEPTON R.M.
Chronic bullous dermatosis of childhood.
Arch. Derm., 1977, 113, 42-46.

- 22 - FABER W.R., WAN JOOST T.H.
Juvenile pemphigoid.
Br. J. Derm., 1973, 89, 519-522.

- 23 - FEUERMAN G.J., METZKER A., VARSANO I.
Dermatitis herpetiformis in childhood.
J. Israel Med. Assoc., 1975, 88, 114-118.

- 24 - FINCHER D.F., DUPREE E., BEAN S.F.
Bullous pemphigoid in childhood. Immunofluorescent studies.
Arch. Derm., 1971, 103, 88-90.

- 25 - FRIONNET M.
Immunologie du pemphigus. Intérêt diagnostique et pronostique.
Thèse, LYON, 1977.

- 26 - FRY L., SEAH P.P.
Dermatitis herpetiformis : an evaluation of diagnostic criteria.
Br. J. Derm., 1974, 90, 137-145.

- 27 - GANPULE M.
Juvenile dermatitis herpetiformis.
Br. J. Derm., 1967, 79, 221-223.
- 28 - GARDINER F.
Dermatitis herpetiformis in children.
Br. J. Derm., 1909, 21, 237-248.
- 29 - GIANNOTTI B., FABBRI P., PANCONESI E.
Ultrastructural findings in bullous pemphigoid.
J. Cutaneous Pathol., 1975, 2, 103-108.
- 30 - GRANT P.W.
Juvenile dermatitis herpetiformis.
Transactions and annual report of the St John's Hospital.
Dermatological Society, 1968.
- 31 - GRIESEMER R.D.
Bullous disease of childhood.
Arch. Derm., 1971, 104, 454-455.
- 32 - HASHIMOTO K.
Paramyxovirus-like inclusions in several skin diseases of
unknown etiology, abstracted.
Clin. Res., 1970, 18, 349.
- 33 - HIDEO YAOITA, KATZ S.
Immunoelectron microscopic localization of IgA in skin of
patients with dermatitis herpetiformis.
J. Invest. Derm., 1976, 67, 502-506.
- 34 - HOLUBAR K., DORALT M., EGGERTH G.
Immunofluorescence patterns in dermatitis herpetiformis
investigations on skin and intestinal mucosa.
Br. J. Derm., 1971, 85, 505-508.

- 35 - HOLUBAR K., WOLFF K., KONRAD K., BEUTNER E.H.
Ultrastructural localization of immunoglobulins in bullous pemphigoid skin.
J. Invest. Derm., 1975, 65, 220-227.
- 36 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.
Juvenile dermatitis herpetiformis in the light of immunofluorescence studies.
Br. J. Derm., 1971, 85, 307-313.
- 37 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.
Klinische Aspekte der immunopathologischen Untersuchungen bei Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis Dühring.
Hautarzt, 1972, 23/10, 431-433.
- 38 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T.
Transitional forms between dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid.
Br. J. Derm., 1973, 89, 11-13 (supplement n° 9).
- 39 - JABLONSKA S., CHORZELSKI T., BEUTNER E.H., MACIEJONSKA E., RZESA G.
Dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. Intermediate and fixed forms.
Arch. Derm., 1976, 112, n° 1, 45-48.
- 40 - JACQUELIN L., SCHMITT D., THIVOLET J., FRIONNET M.
Dermatose bulleuse chronique bénigne de l'enfant. Etude immunologique et ultrastructurale.
Ann. Derm. Syph., 1977 (sous presse).
- 41 - JACUBOWICZ K., DABROWSKI J., MACIEJEWSKI W.
Electronenmikroskopische Untersuchungen bei bullöse Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis Dühring.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1970, 238, 272-283.

- 42 - JORDON R.E., IHRIG J.J., PERRY H.O.
Childhood pemphigus vulgaris : report of a case.
Arch. Derm., 1969, 99, 176-179.
- 43 - JORDON R.E., BEAN S.F., TRIFTSHAUSER C.T., WINKELMANN R.K.
Childhood bullous dermatitis herpetiformis : negative immuno-
fluorescence tests.
Arch. Derm., 1970, 101, 629-634.
- 44 - JORDON R.E., BEAN S.F., JABLONSKA S., CHORZELSKI T.
Chronic non hereditary childhood bullous diseases ; immuno-
pathology of the skin : labeled antibody studies.
Edited by BEUTNER E.H., CHORZELSKY T.P., BEAN S.F., JORDON R.E.
Stroudsburg, Pennsylvanie, Dowden, Hutchinson and Ross, 1973,
78-91.
- 45 - KAHN G., LEWIS H.M.
True childhood pemphigus.
Am. J. Dis. Child., 1971, 121, 253-256.
- 46 - KANTCER I., BERGER B.W., MAIER H.S.
Pemphigus vulgaris in a 3 1/2 year old boy.
Arch. Derm., 1973, 107, 433-434.
- 47 - KATZ H.
Dermatitis herpetiformis.
Arch. Derm., 1968, 87, 88-89.
- 48 - KATZ S.I., FALCHUK Z.H., DAHL M.V., ROGENTINE G.N., STROBER W.
H1 A 8, a genetic link between dermatitis herpetiformis and
gluten sensitive enteropathy.
J. Clin. Invest., 1972, 51, 2977-2980.
- 49 - KIM R., WINKELMANN R.K.
Dermatitis herpetiformis in children : relationship to bullous
pemphigoid.
Arch. Derm., 1961, 83, 895-902.

- 50 - KOBAYASI T.
The dermo-epidermal junction in bullous pemphigoid.
Dermatologica, 1967, 134, 157-165.
- 51 - KNOWLES F.C.
Dermatitis herpetiformis in childhood.
J. Cutan. Dis., 1907, 25, 247-255.
- 52 - LAURENT R., SCHIRRE J., HERVE P., AGACHE P., RAFFI A.
La dermatite herpétiforme chez l'enfant. Ses rapports
avec la maladie coeliaque.
Rev. International. Pediatr., 1976, n° 65, 41-47.
- 53 - LEHMAN R., LANDAU J.W., NEWCOMER V.D.
Pemphigus vulgaris in a 12 year old boy.
J. Pediatr., 1965, 67, 264.
- 54 - LEVER W.
Bullous Dermatoses.
Acta. Dermat. Vener. Proceedings of the II the International
Congress of Dermatology, 1957, 1960, vol. 3, 293-294.
- 55 - MAC GUIRE J., NORDLUND J.
Bullous disease of childhood.
Arch. Derm., 1975, 108, 284-285.
- 56 - MAYON-WHITE R.T.
Dermatitis herpetiformis in a case of controlled coeliac
disease.
Br. J. Derm., 1969, 81, 635-640.
- 57 - MEENAN F.O.C., CAHALANE S.F.
Bullous pemphigoid of childhood and coeliac disease, report
of a case.
Br. J. Derm., 1969, 81, 777-780.

- 58 - MINTZLER I.J., RUBIN Z.
Pemphigus vulgaris in a 13 year old girl.
NY. J. Med., 1955, 55, 1903-1905.
- 59 - MOULIN G., BOUCHET B., LAVERNHE J., ANDRE-FOUET E.
Dermatose bulleuse chronique bénigne de l'enfant.
Additif du compte-rendu de la Réunion de la Société
Française de Dermatologie et Syphiligraphie à LYON,
16 octobre 1976.
- 60 - MOULIN G., VALIGNAT P., BEYVIN A.
Confrontation histologique et clinico-immunologique
dans 40 cas de "maladie de Dühring-Brocq".
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1971, 78, 4, 410-412.
- 61 - MOWBRAY J.F., HOFFBRAND A.V., HOLBOROW E.J.
Circulating immune complexe in dermatitis herpetiformis.
Lancet I, 1973, 400-403.
- 62 - MURPHY P.J., HARREL E.R.
Pemphigus vulgaris in childhood.
Am. J. Dis. Child., 1972, 123, 70-71.
- 63 - ORTONNE J.P., SCHMITT D., JACQUELIN L.
Begnin chronic bullous dermatosis of childhood. Immunological
and ultrastructural studies of the melanocyte-dermal junction.
J. Exp. Derm., 1978 (sous presse).
- 64 - PERRY H.O.
Pemphigus foliaceus.
Arch. Derm., 1961, 83, 52-70
- 65 - PERRY H.O., BRUNSTING L.A.
Pemphigus foliaceus : further observations.
Arch. Derm., 1965, 91, 10-23.
- 66 - PIERSON J.R., ROGERS R.S.
Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the
sulfones.
Arch. Derm., 1977, 113, 610-615.

- 67 - PETKOV I., GEORGIEWA S.
Uber Pemphigus Vulgaris in Kindesalter.
Hautarzt., 1966, 17, 256.
- 68 - PETRATOS M.A., ANDRADE R.
Pemphigus erythematosus.
Am. J. Dis. Child., 1967, 113, 394-397.
- 69 - PIAMPHONGSANT T., CHAIKITTISICPA S., KULLAVANIJAYA P.
Bullous pemphigoid in childhood : report of three cases
and a review of litterature.
Internation. J. Derm., 1977, 16, 126-132.
- 70 - PIERARD J., DUPONT A., FONTAINE A.
Les critères de diagnostic histopathologique de la dermatite
herpétiforme de Dühring-Brocq et de l'érythème polymorphe.
Arch. Belges Derm. et Syph., 1957, 13, 370-390.
- 71 - PIERARD J., KINT A.
Dermatite herpétiforme et pemphigoïde bulleuse : étude compa-
rative au microscope électronique du mécanisme de formation
de la bulle.
Ann. Derm. Syph., 1968, 95, n° 4, 391-404.
- 72 - PRYSTOWSKY S., GILLIAM J.N.
Benign chronic bullous dermatitis of childhood, linear IgA
and C3 deposition on the basement membrane.
Arch. Derm., 1976, 112, n° 6, 837-838.
- 73 - RASMUSSEN J.E.
Erythema multiforme in children.
Br. J. Derm., 1976, 95, n° 2, 181-186.
- 74 - RICHTER R.
Das Senear Usher Syndrome.
Arch. Derm. Syph., 1950, 188, 724-725.
- 75 - RODRIGO F.G.
Ultrastructural aspects of dermatitis herpetiformis
(Dühring's disease).
Br. J. Derm., 1972, 86, 348-355.

- 76 - SCHAUMBURG-LEVER G., RULE A., SCHMIDT-ULLRICH B., LEVER W.F.
Ultrastructural localization of in vivo-bound immunoglobulins
in bullous pemphigoid. A preliminary report.
J. Invest. Derm., 1975, 64, 47-49.
- 77 - SCHMITT D., GERMAIN D., THIVOLET J.
A simple technique for immunoelectromicroscopic localization
of Ig on tissue sections with special reference to cutaneous
pathology.
Arch. Derm. Res., 1977,
- 78 - SCHNITZLER L., DELAITRE R., SCHUBERT B., SALQUAIN C., LEROUX P.,
MOUGENOT J.F.
Maladie coeliaque et dermatite herpétiforme.
Pédiatrie, 1975, 30, 493-495.
- 79 - SCHROETER A., SAMS W.M., JORDON R.E.
Immunofluorescent studies of pemphigus foliaceus in a child.
Arch. Derm., 1969, 100, 736-740.
- 80 - SEAH P.P., FRY L.
Immunoglobulins in the skin in D.H. and their relevance in
diagnosis.
Br. J. Derm., 1975, 92, 157-166.
- 81 - SEAH P.P., FRY L., HOFFBRAND A.V.
Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult
coeliac disease.
Lancet, 1971, 1, 834-836.
- 82 - SEAH P.P., FRY L., HEARNEY J.W., CAMPBELL E., MOWBRAY J.F.,
STEWART J.S., HOFFBRAND A.V.
A comparison of histocompatibility antigens in dermatitis
herpetiformis and adult coeliac disease.
Br. J. Derm., 1976, 94, n° 3, 130-138.
- 83 - SHMUNES E., SUYU SHU
Bullous disease of childhood. Report of a case demonstrating
antibasal cell antibody.
Arch. Derm., 1977, 113, 325-327.

- 84 - SKEETE M., GREAVES M.W.
Juvenile bullous pemphigoid.
Br. J. Derm., 1976, 95, supplement 4, 23-25.
- 85 - SOBYE P.
Herpetiform dermatitis in children.
Acta. Derm. Vener., 1946, 26, 397-417.
- 86 - SOBYE P.
The prognosis of herpetiform dermatitis in children.
Acta. Derm. Vener., 1948, 28, 262-269.
- 87 - STINGL G., HONIGSMANN H., HOLUBAR K., WOLF K.
Ultrastructural localization of immunoglobulins in skin of patients with dermatitis herpetiformis.
J. Invest. Derm., 1976, 67, 507-512.
- 88 - THIVOLET J., BEYVIN A.
Immunologie de la forme pemphigoi de de la maladie de Dühring-Brocq.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1971, 78, né 4, 369-390.
- 89 - THIVOLET J.
Utilisation de l'immunofluorescence pour le diagnostic des maladies bulleuses, du lupus érythémateux et d'autres dermatoses. Etude cooperative.
Ann. Derm. Syph., 1975, 102, né 4, 363-384.
- 90 - TOLAMN M.M., MOSCHELLA S.L., SCHNEIDERMAN R.N.
Dermatitis herpetiformis : specific entity or clinical complex ?
J. Invest. Derm., 1959, 32, 557-561.
- 91 - VAN DER MEER J.B.
Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study.
Br. J. Derm., 1969, 81, 493.

- 92 - WARNER J., BROOKS S.E.H., JAMES W.P.T.
Juvenile dermatitis herpetiformis in Jamaica :
clinical and gastrointestinal features.
Br. J. Derm., 1972, 86, 226-273.
- 93 - WENDLAND R., PIROTH M.
Dermatitis herpetiformis, typ juveniles bullöses Pemphigoïd
im Kindesalter mit Veränderungen am Jejunum.
Hautarzt., 1971, 22, 34.
- 94 - WILSON D.J.
Dermatitis herpetiformis in an infant.
Arch. Derm. Syph., 1941, 44, 58-62.
- 95 - ZALITIS I.E., ELIAS P.M., JARRAT M.
Childhood pemphigus vulgaris.
N. Engl. J. Med., 1972, 287, 758-760.

